

MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

FACULTATEA DE FARMACIE

CATEDRA TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

**ALEXANDRU ZNAGOVAN
NICOLAE CIOBANU
ION BARBĂROȘIE**

COMPENDIU

„TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ INDUSTRIALĂ”



Chișinău 2013

Compendiul la disciplina Tehnologie farmaceutică industrială a fost discutat și aprobat la ședința catedrei Tehnologie medicamentelor - proces verbal nr.4 din 05.12.2011 și la Comisia metodică pe discipline farmaceutice - proces verbal nr. 6 din 06.12.2011.

Recenzenți:

Mihai Brumărel - Șef Catedră Farmacie socială «Vasile Pocișișin»,
Doctor în farmacie, conferențiar universitar
Vladimir Valica - Șef catedră Chimie farmaceutică și toxicologică,
D. habilitat în farmacie, profesor universitar

Autori:

partea I – Dr. în farmacie, conferențiar universitar Alexandru ZNAGOVAN,
partea II - Dr. în farmacie, conferențiar universitar Nicolae CIOBANU,
partea III - Dr. în farmacie, conferențiar universitar Ion BARBĂROȘIE.

CUPRINS

Abrevieri	5
Prefață.....	6
Reguli de tehnica securității, securitate antiincendiară, de protecție a muncii și al mediului ambiant în Laboratorul Tehnologia medicamentelor industriale.....	7
PARTEA I.	
Lucrarea de laborator nr.1. Mărunțirea. Cernerea. Amestecarea. Prepararea pulberilor simple și compuse. Specii. Ceaiuri medicinale. Alcătuirea bilanțului mterial.....	9
Lucrarea de laborator nr.2. Soluții medicinale apoase pentru uz intern și extern.....	28
Lucrarea de laborator nr. 3. Ape aromatice.....	49
Lucrarea de laborator nr.4. Siropuri.....	60
Lucrarea de laborator nr. 5. Soluții farmaceutice cu solvenți neapoși. Soluții alcoolice.....	75
Lucrarea de laborator nr. 6. Preparate extractive. Tincturi. Tincturi preparate prin macerare.....	89
Lucrarea de laborator nr.7. Preparate extractive din plante. Tincturi preparate prin percolare și prin dizolvarea extractelor.....	109
Lucrarea de laborator nr. 8. Preparate extractive. Extracte. Extracte fluide.....	115
Lucrarea de laborator nr.9. Preparate extractive. Extracte moi.....	128
Lucrarea de laborator nr.10. Extracte uscate. Extracte uleioase.....	139
Lucrare de laborator nr.11. Extracte concentrate standardizate. Extracte pentru prepararea infuziilor și decocturilor.....	146
PARTEA II.	
Lucrarea de laborator nr.12. Preparate neogalenice (Preparate maximal purificate).....	152
Lucrarea de laborator nr.13. Capsule medicinale.....	163
Lucrarea de laborator nr.14. Unguente, linimente, paste.....	177
Lucrarea de laborator nr.15. Emplastre.....	209
Lucrarea de laborator nr.16. Comprimate. Determinarea proprietăților fizico-chimice și tehnologice ale pulberilor și granulelor.....	218
Lucrarea de laborator nr.17.Comprimate. Prepararea comprimatelor prin presarea directă a substantelor active.....	223
Lucrarea de laborator nr.18.Tehnologia preparării comprimatelor prin presare directă cu substanțe auxiliare.....	232
Lucrarea de laborator nr.19. Comprimate. Prepararea comprimatelor prin granulare.....	243
Lucrarea de laborator nr.20. Acoperirea comprimatelor cu învelișuri.....	253
Lucrarea de laborator nr.21. Comprimate friabile (triturate).....	261
PARTEA III.	
Lucrare de laborator Nr. 22. Soluții injectabile în fiole.....	265

Lucrarea de laborator nr.23. Pregătirea fiolelor pentru umplerea cu soluții. Analiza sticlei fiolelor.....	284
Lucrarea de laborator nr. 24. Prepararea soluțiilor injectabile apoase fără stabilizatori.....	290
Lucrarea de laborator nr. 25. Soluții injectabile din substanțe, care necesită purificare specială.....	299
Lucrarea de laborator nr. 26. Soluții injectabile cu stabilizatori.....	307
Lucrarea de laborator nr. 27. Soluții injectabile, preparate fără sterilizare termică (aseptic).....	312
Lucrarea de laborator nr.28. Soluții injectabile pe solvenți neapoși. Soluții injectabile uleioase.....	315
Bibliografie.....	319
Anexe.....	320
Extras din Farmacopea Română ed.X.....	336

Abrevieri

DAN - documentația analitică de normare
PhE - Farmacopea Europeană
FR X - Farmacopea Română ediția X
PT - Prescripții Tehnice
PTI - Prescripții Tehnice Interramurale
PTB - Proces tehnologic de bază
RTP – Regulament tehnologic de producere
OT - Operație tehnologică
q.s. - Quantum satis, cât trebuie
mm c.Hg. – milimetri ai coloanei de mercur
MS – Ministerul Sănătății
SA - Substanță activă
NPP – Nume, prenume, patronimic
3h – Trei ore
c.n. - cantitate necesară
HPMC – hidroxipropilmetilceluloza
MC – metilceluloza
HPC – hidroxipropilceluloza
HPMC - hidroxipropilmetilceluloza
HEC – hidroxietilceluloza
CMC-Na – carboximetilceluloza de sodiu
PVC - Polivinilclorid
PVP – polivinilpirolidona
PEG – polietilenglicoli
Eudragit E100 – săruri ale unor polimeri enterosolubili sau esterii metacrilici ce conțin grupări amino
s.c. - subcutanat
i.m. - intramuscular

PREFAȚĂ

Prezentul Compendiu este elaborat în conformitate cu programul analitic la disciplina Tehnologie farmaceutică industrială. Fiind la a doua ediție, ele rămân o încercare a autorilor de a-i familiariza pe studenți cu particularitățile teoretice și practice ale domeniului producerii formelor farmaceutice în serii mijlocii și mari în condiții de uzină farmaceutică.

La baza Compendiului stă un principiu individualizat de organizare a lucrului studenților, care pentru realizarea cu succes a obiectivelor propuse presupune o bună pregătire teoretică.

Scopul lucrării este de a-i îndruma pe studenți să selecteze pentru lucrul practic prescripții deja cunoscute în practica medicamentelor industriale sau să elaboreze formule noi, tehnologii de producere optimale, metode moderne de standardizare și ambalare a formelor farmaceutice industriale, condițiile prevăzute la livrare, depozitare și modul lor de administrare.

Fiecare lucrare de laborator include compartimentele: **denumirea temei**, **scopul lucrării**, **întrebări teoretice**, care au ca scop evidențierea celor mai importante momente teoretice ale temei date, **blocul informativ**, ce se potrivește unui model de răspuns la întrebările teoretice, **probleme pentru instruire** cu model de rezolvare și **lucrul practic independent**.

Lucrul practic independent se face și pe cicluri, începând cu enumerarea unor sarcini, care pot fi realizate atât individual cât și în subgrupuri, cu specificarea schemelor utilajului folosit la preparare, standardizare, ambalare, etapelor și operațiilor tehnologice principale, respectind, în general, conținutul unui **Regulament tehnologic de producere** cu elemente de verificare a calității și control al formelor preparate și al procesului tehnologic în ansamblu.

Forma farmaceutică preparată în laborator și etichetată în modul stabilit se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă care are forma unui Regulament de laborator de producere, care constă din 10 compartimente (vezi Anexe).

După îndeplinirea lucrării de laborator, studenții trebuie să acumuleze anumite deprinderi și îndemnări practice, care să corespundă cerințelor profesiogramei de calificare a farmacistului.

În partea finală este indicată **bibliografia și anexele**.

Autorii vor fi recunoscători pentru sugestiile și obiecțiile referitoare la conținutul prezentei ediții.

Reguli de securitate tehnică, antiincendiară, de protecție a muncii și al mediului ambiant în Laboratorul Tehnologia medicamentelor industriale

1. La lucrările de laborator profesorul atenționează studenții asupra respectării regulilor de securitate tehnică, antiincendiară, protecția muncii în lucrul cu reactivele și aparatele folosite. Studenții au obligația să respecte strict prezentele Reguli. La prima lucrare de laborator, studenții semnează în Registrul de evidență a instructajelor de Tehnică a securității.

2. Substanțele active și auxiliare, reactivele și materialele necesare se utilizează conform prescripțiilor de lucru și strict cu respectarea regulilor de lucru. Spre exemplu, substanțele toxice (lista A) se cântăresc cu balanța specială în prezența laborantului și semnează primirea lor în registrul catedrei.

3. Substanțele cu miros puternic, ușor volatile, inflamabile, explozive și acizii concentrați se cântăresc sau se măsoară respectând regulile de protecție. Spre exemplu, amestecurile cu solvenți volatili, inflamabili – este interzis de încălzit la flacăra deschisă; în caz de aprindere, flacăra trebuie stinsă cu o plapumă umedă sau presurată cu nisip, dar nu cu jet de apă.

4. Se interzice de luat la locul personal de lucru reactivele întrebuintate în comun.

5. La diluarea acizilor concentrați, în deosebi a acidului sulfuric, trebuie turnat acidul în apă și nu invers. Se interzice de aplecat asupra vasului în care se încălzește (topește, fierbe) un amestec, o substanță oarecare, conținutul poate fi aruncat din vas sau pot fi inspirați vapori toxici. În caz de arsuri cu acizi, locul trebuie spălat bine cu apă, apoi – cu soluție slabă de hidrocarbonat de sodiu. În caz de arsuri cu baze, locul se spală cu apă, apoi – cu soluție diluată de acid acetic.

6. Vaporizarea, fierberea, uscarea, calcinarea amestecurilor și substanțelor, care emană vapori toxici, trebuie de efectuat în nișa cu ventilație.

7. Lucrul cu vidul sau cu presiunea înaltă (distilarea în vid, lucrul cu fiolele sudate și altele) trebuie efectuat avînd ochelari de protecție.

8. Se interzice conectarea aparatelor electrice fără permisiunea profesorului. În caz de defecțiune sau deteriorare a aparatului urgent deconectați linia lui și anunțați profesorul.

9. În lucru cu mașinile de comprimat și alte mecanisme se

verifică dispozitivele de protecție, care izolează detaliile mobile ale acestora. Pentru a evita accidentele, se interzice lucrul cu aparatele și utilajele defecte.

10. Se verifică sistematic starea manometrelor, supapelor de siguranță și altor dispozitive de semnalizare a securității și protecției muncii.

11. În încăperile destinate măcinării, cernerii și presării (în locul degajării prafului) trebuie instalată ventilație generală.

12. La finele lucrării de laborator studentul este obligat să aducă în ordine locul său de lucru și la plecare din laborator închide robinetele de apă, deconectează lumina și aparatajul electric.

PARTEA I

Lucrarea de laborator nr.1

Tema: Mărunțire. Cernere. Amestecare. Prepararea pulberilor simple, compuse și a speciilor. Alcătuirea bilanțului material.

Scopul lucrării (general): Însușirea tehnicilor și particularităților teoretice și practice de formulare, preparare și standardizare a pulberilor simple și compuse, speciilor și alcătuirea bilanțului material (pe etape și general).

Întrebări teoretice:

1. Pulberi. Noțiuni.
2. Mărunțirea în industria farmaceutică.
3. Gradul de mărunțire.
4. Bazele teoretice ale pulverizării.
5. Măcinarea. Mașini pentru măcinare.
6. Cernerea. Clasificarea pulberilor.
7. Elementele constructive și numerotarea sitelor.
8. Amestecarea. Tipuri de malaxoare.
9. Alcătuirea bilanțului material.

Bloc informativ

Pulberile reprezintă o formă farmaceutică solidă, alcătuită din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare, sunt folosite ca atare sau divizate în doze unitare.

Pulberile pot fi pentru uz intern sau se pot aplica pe piele sau pe mucoase (pudre). Pudrele sunt pulberi simple sau compuse cu un grad înalt de pulverizare, care se aplică pe piele în scop sicativ, deodorant, răcoritor sau pentru tratamentul ulcerațiilor și plăgilor.

Pulberile simple conțin o singură substanță activă; pulberile compuse conțin un amestec de substanțe active.

Clasificarea pulberilor se face:

1. după compoziție:

- a) pulberi simple, alcătuite dintr-o singură SA;
- b) pulberi compuse, constituite din două sau mai multe SA;

2. după modul de întrebuințare:

- a) pulberi pentru uz intern;
 - b) pulberi pentru uz extern;
3. **după natura lor** (cristaline, amorfe, fibroase):
 - a) pulberi minerale;

- b) pulberi vegetale,
 - c) pulberi animale;
 - d) pulberi obținute prin sinteză.
- 4. după modul de formulare (dozare):**

- a) pulberi divizate;
- b) pulberi nedivizate.

5. după gradul de finețe:

- a) Fragmente mari,
- b) Fragmente mijlocii,
- c) Fragmente mici,
- d) Pulbere grosicioară,
- e) Pulbere mijlocie,
- f) Pulbere semifină,
- g) Pulbere fină,
- h) Pulbere foarte fină,
- i) Pulbere extrafină.

Pulberile se pot administra pe cale orală sau se pot aplica pe pielea sau pe mucoase (pudre).

Mărunțirea (pulverizarea) este operația sau procesul de transformare (micșorare) a unui corp solid sub formă de bucăți sau fibros, în particule de o anumită mărime sau mărimi diferite, prin aplicarea unei forțe mecanice, a unei energii. În practica farmaceutică pulverizarea este legată de divizarea solidelor, deși pot surveni și cazuri de pulverizare a unor lichide. Prin pulverizare suprafața totală a particulelor crește foarte mult ceea ce constituie un avantaj pentru prepararea anumitor forme farmaceutice deoarece se mărește viteza de dizolvare la soluții, se ușurează procesul de extracție la soluții extractive, se ajunge la amestecuri mai omogene în cazul pulberilor compuse etc. Utilizarea corpurilor solide fărâmițate în bucăți mici, sau mărunțite în pulberi fine, sporesc esențial viteza proceselor chimice și difuzionale, iar în unele cazuri intensifică și acțiunea lor terapeutică.

Mărunțirea poate fi realizată prin mai multe metode principale: strivire, tăiere sau despicare, lovire și prin frecare. De fapt acțiunea nu este un proces simplu și forțele acționează combinat: strivirea cu frecarea, lovirea cu strivirea și frecarea, despicarea, lovirea și frecarea etc. Pentru materialele dure este indicată lovirea și strivirea, pentru cele moi este mai eficace frecarea.

Cantitatea de energie consumată va fi cu atât mai mare cu cât rezistența materialului este mai mare, adică consumul de energie me-

canică depinde de natura materialului, de gradul de pulverizare cerut și de utilajul folosit. Mărunțirea poate fi ca:

- **operație tehnologică (OT)**: ex. înainte de dizolvarea unor substanțe, extracția principiilor active din produsele vegetale, uscarea, care decurg cu atât mai repede și mai deplin, cu cât este mai mare suprafața lor specifică. Produsul mărunțit, în acest caz, joacă rolul de produs intermediar, fiind parte componentă la prepararea soluțiilor, tincturilor, extractelor, comprimatelor ș.a.

- **proces tehnologic de bază (PTB)**, ex. în cazul preparării pulberilor ca produs finit, în ambalaj individual, cu dimensiuni predeterminate ale particulelor. PTB constă din câteva operații tehnologice:

1. Mărunțirea materiilor prime;
2. Cernerea produsului intermediar sau finit;
3. Amestecarea (în cazul pulberilor compuse sau speciilor).

Un interes special prezintă mărunțirea plantelor medicinale din care se prepară specii sau ceaiuri medicinale.

Speciile sunt amestecuri de plante sau părți de plante uscate, mărunțite potrivit, cu sau fără adăugare de substanțe active, care servesc la prepararea soluțiilor extractive apoase. Dintre toate remediile, plantele medicinale aplicate local sau sub formă de ceaiuri sînt cele mai vechi. Ceaiurile sunt preparate de obicei din speciile respective, fie prin infuzare, fie prin decoctie. Speciile și formele preparatele din ele pot servi atât pentru uz intern, cât și pentru aplicații externe. Speciile nu sînt o formă farmaceutică finită, ci servesc la prepararea infuziilor, decocturilor și uneori a cataplasmelor. O grupă aparte formează speciile pentru fumigație și țigările medicamentoase (preparat antiastmatic).

În practica farmaceutică mărunțirea se caracterizează printr-un indice convențional - gradul de mărunțire. Gradul de mărunțire (**i**) se deduce din raportul dintre diametrul inițial al particulelor înainte de mărunțire sau de pulverizare (**D**) și diametrul mediu la sfârșitul operației de mărunțire (**d**): $i = D/d$.

Din punct de vedere economic, consumul mare de energie la mărunțire impune alegerea corectă a metodei de mărunțire. În acest scop este nevoie să se țină cont de următorii *factori*:

- factori referitori la materialul de mărunțit: mărimea, forma și structura, cantitatea, umiditatea, densitatea, elasticitatea, plasticitatea, temperatura de topire, stabilitatea termică;
- factori referitori la produsul care trebuie obținut: mărimea, suprafața specifică, volumul specific, greutatea specifică, forma și

structura particulelor, stabilitatea pulberii;

- factorii referitori la mașinile de mărunțire: modul și durata de acționare, uzura suprafețelor, impurificarea produsului, productivitatea, temperatura de lucru, gradul de mărunțire;
- factori referitori la întreaga operație de mărunțire: consumul specific de energie, manopera, costul operației, adăugarea unor ingrediente - intermedii favorabile operației, funcționarea continuă sau intermitentă.

Dintre acești factori, mai importanți sunt:

- a) duritatea materialelor solide, care este un indice pentru rezistența la mărunțire. Materialele se divid în: materiale moi și materiale dure. Pentru mărunțirea materialelor dure se vor prefera mașini cu viteze mici.
- b) Umiditatea materialelor micșorează productivitatea morilor și măresc consumul de energie și costul operației. Umiditatea materialelor peste 5% face să scadă simțitor productivitatea morilor.
- c) Gradul de mărunțire sau raportul D/d variază odată cu tipul morii, duritatea materialului și cu dimensiunile inițiale ale fragmentelor.
- d) Energia consumată pentru mărunțire nu poate fi determinată cu precizie. În ultimii ani tot mai des savanții discută despre rentabilitatea procesului de mărunțire, procedeu însoțit de o pierdere considerabilă de energie.

Savantul P.Rittinger constată, că energia consumată la pulverizare este proporțională cu suprafața nou apărută al materialului mărunțit: $A = k \times (1/D_n - 1/D_0)$, în care A – este energia necesară; k – constantă, care depinde de produs și de aparatul utilizat; D_0 – diametrul particulelor înainte de mărunțire; D_n – diametrul particulelor după mărunțire.

Mai târziu, F.Kick propune ipoteza volumetrică a mărunțirii, conform căreia consumul de energie la mărunțirea materialului este direct proporțional volumului său: $A = k \times \log D_0/D_n$, în care D_0/D_n – coeficient de reducere.

Relația lui Rittinger are un domeniu de aplicabilitate corpurilor casante de dimensiuni între 1-100m cu un consum de energie de ~ 10-1000 kWhx kg⁻¹, iar relația lui Kick are un domeniu de aplicabilitate materialelor elastice, care pot suferi deformații, dar nu se rup, cu dimensiuni între 1-1000mm și cu un consum de energie de ~ 0,10 kWxhxkg⁻¹.

Energia consumată la mărunțire poate fi determinată și după formula propusă de V.Kirpiciov:

$$A = \delta^2 \times V/2E, \text{ în care}$$

A - energia consumată la mărunțire,

δ - mărimea tensiunilor distrugătoare,

V- volumul materialului supus mărunțirii, cm^3

E - elasticitatea materialului supus mărunțirii, .

Conform observațiilor sale, P.Rebinder constată că, energia consumată la mărunțirea unui material, reprezintă prin sine suma energiilor consumate la deformarea acestui material și la formarea suprafețelor noi. Această energie se calculează:

$$A = \delta^2 \times V/2E + K \cdot \Delta F, \text{ în care}$$

K - coeficientul de proporționalitate,

ΔF - suprafața nou formată la mărunțirea materialului.

- e) Metoda și gradul de mărunțire se alege în funcție de scopul urmărit. Operațiile de mărunțire, în general se realizează prin: tăiere-forfecare, presare, strivire, despicare, lovire, frecare-triturare. La fel pot fi clasificate și mașinile pentru mărunțit: - după modul de mărunțire (forfecare, zdrobire, despicare, tăiere); - după gradul final de mărunțire al materialului (mori pentru zdrobire mășcată, zdrobire mijlocie, măcinare mărunță; pulverizare fină și coloidală); - după tipul dispozitivului de lucru (mori centrifugale cu discuri, dezintegratoare, dismembratoare, moara cu bile, mori cu jet și micronizatoare, mori coloidale, moara perplex, mori vibratoare).

În urma pulverizării se obține o pulbere care este constituită dintr-un amestec de particule de dimensiuni diferite. Deseori este necesar ca particulele care au dimensiuni mai mari să fie separate. Particulele ramase pe sita se pulverizează din nou. Cernerea este operația necesară pentru perfectarea amestecării sau reducerii aglomerărilor. Se recomandă în special la obținerea pulberilor care se aplică extern (pudre) sau la pulberile în care s-au încorporat lichide. Cernerea (clasarea prin sită) este operația prin care, cu ajutorul unor site, se separă dintr-o pulbere, particulele care au un diametru mai mare și nu trec prin ochiurile sitei de particulele cu diametru mai mic, care trec. Prin cernere rezultă două fracții de pulbere:

1. cernut, sau fracția de jos - materialul trecut prin sită (diametrul particulelor este mai mic decât mărimea ochiurilor sitei);
2. refus, fracția de sus – materialul reținut pe sită, care are

diametrul particulelor egal sau mai mare decât orificiile sitei.

Sitele se compun din corp și din pânza sitei, confecționată din fire metalice, de fier galvanizat, oțel inoxidabil, aluminiu, alamă, fire de mătase, fibre sintetice sau plăci din tablă perforată. Țesăturile sunt fixate pe cadrane din tablă sau pe cercuri de sârmă aplicate la corpul sitei, care reprezintă un cilindru cu înălțimea mai mică în raport cu diametrul. Ochiurile sitelor au forma pătrată, circulară sau poligonală de diferite mărimi. Sitele la care diametrul ochiurilor este mai mare de 1mm se numesc ciururi. Firele sitei formează suprafața de cernere a sitei din care se distinge suprafața utilă. Suprafața utilă este mai mare la sitele formate din fibre așezate în sistem de grătar și mai mică la sitele cu țesături și cu perforații pătrate.

În industrie, după forma suprafeței de cernere (plan, cilindric), modul de funcționare (fix, oscilant, vibrator) și după modul cum este realizată suprafața de cernere (placă perforată prin ștanțare, grătar) se deosebesc următoarele tipuri de site:

a) site cu grătar, care sunt construite din bare de oțel, distanțate între ele, având o înclinare de 10-20°. De regulă, sita este formată din mai multe grătare suprapuse și acționate de un dispozitiv cu axa excentrică, care mișcă grătarele concomitent în sens invers.

b) sitele oscilante, care construcțional se aseamănă cu sitele grătare, dar sunt formate din una sau mai multe rame pe care sunt fixate suprafețe de cernere și un dispozitiv de acționare cu excentric sau arbore cotit. Acesta produce mișcări oscilante, rectilinii, circulare sau eliptice cu planul sitei sau în plan perpendicular cu sita.

c) sitele rotative, la care suprafața de cernere este o împletitură de sârmă sau de tablă perforată în formă de tambur cu secțiuni circulare sau poligonală. Ele sunt montate pe o axă înclinată cu 2-9°, având tamburul împărțit în lungul său în 2-3 porțiuni, cu găuri din ce în ce mai mari, pentru sortare în mai multe fracții.

d) site vibratoare, la care cadrul cu suprafața de cernere este menținută în vibrație prin niște lovituri dese, provocate de dispozitive speciale. Aceste site se caracterizează prin vibrații diferite ca amplitudine, care duc la cernerea materialului.

După modul în care este construit dispozitivul care provoacă vibrația, sitele se împart în: site vibratoare cu inerție, site vibratoare cu lovire și site electromagnetice.

Sita cu inerție este alcătuită dintr-o cutie cu 1-2 site, pusă în mișcare prin intermediul unor curele sau cu un electromotor.

Sita electromagnetică este alcătuită dintr-o ramă cu arcuri și un

electromagnet care prin închiderea sau întreruperea unui circuit, ba atrage sita, ba o respinge. Astfel de vibrații sunt realizate de mecanismul similar al soneriei electrice.

Clasificarea sitelor depinde și de dimensiunile ochiurilor. F.R.X, p.805 prevede un număr de 9 site standard, numerotate convențional (I-IX). În alt caz, numărul sitei poate fi identic cu dimensiunile laturii interioare a ochiului, exprimat în mm. Pentru sitele cu latura ochiului sub 1mm se omite virgula. **Ex.** Sita cu latura ochiului de 3mm are numărul 03, iar cea cu latura ochiului de 0,6mm are numărul 06.

Principiul numerotării sitelor este diferit pentru sitele de mătasă, metalice și cele stanțate. Numărul sitelor din mătasă corespunde numărului de ochiuri aflate pe unitatea de suprafață 1cm² de țesătură (61,46,23,38,32), (d=0,1;0,125;0,16;0,2;0,315). Numărul sitelor din fire metalice corespunde mărimii ochiului sitei în lumină, ex.(0,5), (d=0,5). Numărul sitelor stanțate corespunde diametrului ochiului în milimetri înmulțit la 10, ex.d =(1-10), n=(10 -100).

Eficiența separării sitelor se apreciază după doi indici: 1) randamentul (R) și 2) productivitatea sitelor (P).

Randamentul sitelor este raportul dintre masa pulberii trecută prin sită (cernută) și masa particulelor mai mici decât latura ochiului sitei în amestecul inițial.

$$m = m_1 + m_2$$

$$m_2 = m_2' + m_2'', \text{ în care}$$

m- masa produsului inițial (kg),

m₁- masa fracției de jos (kg);

m₂' - masa fracției de sus (kg);

m₂ - masa fracției de sus (dimensiunile particulelor sunt mai mari decât diametrul ochiurilor sitei (kg)),

m₂''- masa fracției de jos (mărimea particulelor este mai mică sau egală cu diametrul ochiurilor sitei (kg)).

$$\text{Astfel, } R = m_1 \times 100 / m_1 - m_2.$$

Randamentul sitelor întotdeauna este mai mică de 100%.

Productivitatea sitelor (R) este cantitatea de produs cernut de 1m² din suprafața sitei într-o unitate de timp (kg/oră, t/oră).

Productivitatea sitelor ca și calitatea divizării particulelor depinde de:

1. Natura materialului, materialele lipicioase comatează sitele, iar materialele dure le uzează mult suprafața de lucru.

2. Forma și dimensiunile particulelor, particulele mici, de formă sferică trec mai ușor prin ochiurile sitei decât particulele mari, alungite, aciforme, lamelare. Materialul cu particule de formă diferită, ca regulă, înfundă sita.
3. Alimentarea sitei sau grosimea stratului de pulbere aflat pe sită. Alimentarea insuficientă sau abundentă a sitelor micșorează productivitatea lor.
4. Forma și dimensiunile ochiurilor sitei, pentru materialul cu particulele sferice se recomandă site cu ochiuri circulare sau pătrate, iar pentru materialele cu particule neregulate, site cu ochiuri alungite sau dreptunghiulare.
5. Viteza și caracterul mișcării și lungimea drumului parcurs de pulbere pe sită, la viteze mari, contactul dintre pulbere și sită practic lipsește, ea se mișcă împreună cu sita, și deseori, poate rămâne în fracția de sus. La viteze mici, scimbul de particule pe suprafața sitei se micșorează. Este bine ca materialul să se miște cu viteză optimă, sacadat sau în "salturi", pentru a oferi posibilitatea particulelor mai mici să ajungă la suprafața de cernere a sitei. Cu cât materialul parcurge un drum mai lung pe suprafața sitei, cu atât randamentul de separare crește. Dacă distanța parcursă de pulbere este mică se recomandă amestecarea pulberii pe sită.
6. Fenomenele electrostatice. Când particulele cernute și sita se încarcă cu sarcini de sens opus, pulberea va comata sita. Când sarcinile sunt cu același semn, particulele pulberii tind să se respingă. Ca să nu apară efecte electrostatice este necesar ca sitele metalice să fie deelectrizate prin conectare cu pământul. Pentru deelectrizarea sitelor din mătasă, care este un proces dificil, s-a propus ionizarea aerului cu o substanță radioactivă (Co_{60}). În practică, în cazul comatării sitei, pulberea este pusă în mișcare de niște perii.

Poziționarea sitelor sub un unghi oarecare față de orizont, sporește simțitor productivitatea lor.

Amestecarea pulberilor este operația care are drept scop omogenizarea (pătrunderea) particulelor de mărime diferită din aceeași substanță cît și atunci cînd trebuie să se obțină un amestec omogen și stabil din mai multe pulberi, adică dispersarea cât mai uniformă a particulelor în întreaga masă. Repartizarea cât mai uniformă depinde de:

- proprietățile fizice ale substanței solide (densitate, sarcina elec-

trică, forma și mărimea particulelor);

- metoda de amestecare selectată;
- eficacitatea utilajelor folosite.

Cu cât diferența de mărime a particulelor este mai mare, cu atât trebuie să fie mai energică și mai îndelungată amestecarea. Numai pulberile formate din particule uniforme pot fi amestecate repede și uniform. Particulele unei pulberi anizodimensionale sau cu densitatea specifică diferită, în timpul amestecării se separă în straturi, după mărimea particulelor.

La prepararea pulberilor compuse amestecarea începe cu pulberile care sunt prescrise în cantități mai mici, adăugând pe rând restul ingredientelor.

Aparatele pentru amestecare pot fi clasificate în: agitatoare, amestecătoare și omogenizatoare. Se cunosc agitatoare mecanice rotative, agitatoare cu palete, agitatoare cu elice, agitatoare cu turbină, agitatoare vibratorii. Amestecătoare pot fi cu recipient mobil sau fix. Amestecătoarele cu cuvă mobilă se rotesc în general în jurul unui ax orizontal. Recipientul poate avea o mare varietate de forme și pot fi echipate cu diferite accesorii în interior care constituie instrumente de agitație suplimentară.

Malaxoarele cu corp cilindric, corp conic sau corp hexagonal, fixate oblic față de un ax orizontal sau înzestrate în interior cu palete. La fel se întâlnesc:

- malaxoare cu corp rotativ (mori cu bile, m. cu tambur);
- malaxoare circulare (centrifuge);
- malaxoare în forma de "V".

Malaxorul cu tambur cilindric sau tobă de amestecare se rotește în jurul unui ax orizontal sau cu înclinația 8-30°, aducând materialul de la periferie spre centrul tobei. Pentru aceasta este necesar ca pereții interni ai tobei să nu fie netezi, iar numărul de turații să fie optim, încât forța centrifugă să țină particulele amestecului de pulberi aderente de pereții tobei.

Malaxorul cu corp conic, cu puterea de ~ 1kW, omogenizează o șarjă de 500kg în câteva minute.

Malaxorul cu arbore oblic, are un tambur elipsoidal, montat pe un arbore oblic, efectul este accelerat dacă în tambur se introduc câteva bile.

Malaxorul în forma de "V", în care se crează curenți de substanță datorită mișcării rotatorii ale vasului fixat într-un anumit unghi și alcătuit din doi cilindri, sudați în forma de V.

Prepararea pulberilor compuse. Substanțele, în prealabil uscate (dacă este cazul), se aduc la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, prin pulverizare și cernere, apoi se omogenizează prin amestecare. În cazul pulberilor divizate, amestecul obținut se repartizează în doze unitare. La prepararea pulberilor compuse, substanțele se amestecă în ordinea crescândă a maselor, cu excepția substanțelor cu densitate mare, care se adaugă la început. Când masa pulberii depășește 20g, cernerea finală este obligatorie. În general, substanțele se pulverizează din nou și se încorporează în amestec.

Substanțele folosite la prepararea pulberilor efervescente se usucă, în prealabil, conform prevederilor din monografia respectivă, astfel încât umiditatea lor să fie de cel mult 1,0%.

Substanțele foarte active (lista A și B) se prepară sub formă de pulberi titrate (1:10 sau 1:100), prin diluare cu lactoză uscată.

Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (F.R.X, IX.F.1) și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Controlul calității pulberilor. Controlul calității pulberilor presupune determinarea:

- caracterelor organoleptice conform DAN,
- gradului de finețe;
- omogenității,
- masei totale pe recipient,
- uniformitatea masei,
- dozare,

(-controlul sterilității pulberilor care se aplică pe plăgi, arsuri și pe pielea sugarilor).

Omogenitate. Pulberile trebuie să prezinte un aspect uniform; întinse în strat subțire pe o lamă de sticlă și examinate lu lupa (4,5x) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule.

Gradul de finețe. Se determină cu ajutorul sitelor standard numerotate convențional în funcție de dimensiunea laturilor interioare ale ochiurilor (în milimetri), de numărul de ochiuri corespunzător pe centimetru pătrat și de diametrul sârmei (în milimetri).

Uniformitatea fineții pulberilor. 20g pulbere se introduc în sita prevăzută cu capac și recipient, specificată în monografia respectivă și se agită, dacă nu se prevede altfel, timp de 20 min. Reziduuul de la cernere obținut cu sita specificată nu trebuie să fie mai mare de 5% și nu trebuie să fie mai mic de 60% cu sita superioară, dacă nu se

prevede altfel.

Masa totală pe recipient. Se efectuează în cazul pulberilor nedivizate. Se cântărește individual conținutul din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abateri procentuale prevăzute în F.R. X, p.806:

- până la 10g $\pm 5\%$,
- 10g pînă la 50g $\pm 3\%$,
- 50g pînă la 100g $\pm 2\%$,
- 100g și mai mult $\pm 1\%$.

Uniformitatea masei. La pulberile divizate se cântărește individual conținutul a 20 de doze și se calculează masa medie. Față de masa medie calculată masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în F.R.X, p.806:

- pînă la 300mg - $\pm 10\%$,
- 300mg pînă la 1 g - $\pm 7,5\%$,
- 1g pînă la 10 g - 5% ,
- 10g pînă la 50g - $\pm 3\%$.

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă.

(Sterilitate. Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la "Controlul sterilității" (IX.F.2)).

Conservare. Pulberile se păstrează în ambalaje care le protejează de acțiunea factorilor externi și le asigură stabilitatea pe durata termenului de valabilitate, în locuri uscate, dacă este nevoie, în locuri răcoroase, ferite de lumină.

Bilanțul material. Sub noțiunea de bilanț material se înțelege raportul dintre cantitatea materiilor prime inițiale, cantitatea de produs finit, produsele secundare, reziduurile și pierderile materiale.

Bilanțul material poate fi alcătuit: 1) pentru o singură etapă, operație; 2) pentru o unitate de timp; 3) pentru o unitate de produs finit.

Prepararea speciilor. Produsele vegetale care intră în compoziția speciilor trebuie să fie curățite de impurități. Părțile alterate de insecte, praf sau impurități trebuie îndepărtate. Majoritatea produselor vegetale devin cu timpul sfărâmicioase, de aceea se recomandă revizuirea lor trecîndu-le prin sită.

Pentru mărunțirea produselor vegetale este indicată tăierea, sfărîmarea, sau altă metodă, pînă la gradul de mărunțire prescris. Cînd

Model de flux tehnologic la producerea pulberilor simple și compuse
Tabelul 1

Etapele și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Control
Pregătirea materiilor prime	Materiile prime inițial se cântăresc	Balanțe, greutăți marcate	Precizia cântării.
Mărunțirea	Pulberea cristalină (acid boric, zahăr) se încarcă în toba morii cu bile, se închide. Se conectează la motorul electric pentru 20-30 min. Peste 5-8 min de la oprirea morii (după depunerea pulberii) conținutul tobei se descarcă și se cântărește (bilele se curăță cu peria).	Moara cu bile de laborator. Probleme pentru instruire Nr.1,2,5	Numărul de turații. Lipsa prafului. Precizia cântării.
Cernerea	Materialul mărunțit se cerne; fracția de sus și de jos se cântăresc în parte pentru alcătuirea bilanțului material.	Sita cu capac și recipient diametrul ochilor 0.2mm sita "Erweka"	Numărul de oscilații ale sitei.
Amestecarea (la pulberi compuse)	Substanțele inițiale mărunțite se încarcă în malaxor (sau mojar) și se amestecă. Substanțele lista A și B la început se amestecă cu o parte din amestecul pulverulent, apoi se adaugă la cantitatea de bază a pulberii și se amestecă pînă la omogenitate.	Moara fără bile, F.R. X.	Protecția muncii: măști, ventilație; numărul de turații.
Cernere și amestecare repetată	Pulberea simplă sau compusă se cerne și din nou se amestecă.		Controlul organoleptic.
Controlul calității	Identitatea și conținutul cantitativ al componentelor. Determinarea gradului de finețe.	F.R. X.	Conținutul substanțelor active.

Ambalarea	În dependență de proprietățile fizico-chimice, a higroscopicității, pulberile se ambalează în sacete, cutii, flacoane. Pe eticheta se indică NPP studentului, grupa, denumirea preparatului în limba latină și în limba română, cantitatea.		
Conservare	La loc uscat, ferit de lumină, în ambalaj ermetic închis.		

nu există o indicație prescrisă asupra gradului de mărunțire, atunci florile se întrebuintează întregi, frunzele și părțile aeriene mărunțite - să treacă prin sita 1, cojile, rădăcinile și rizomii - prin sita 1 sau 2, fructele și semințele - prin sita 3. Ele vor fi cernute prin sita 4 pentru a se îndepărta praful și pulberea aderentă.

Amestecarea produselor vegetale se face în tobe de amestecare.

Identificarea produselor vegetale se face după caracterele macroscopice, microscopice și cu reacțiile de identificare prevăzute de FR X.

Conservarea speciilor în cutii bine închise, la loc uscat. Cele care conțin esențe sau uleiuri grase, se păstrează în cutii de tablă bine închise. Speciile trebuie preparate în cantități mici și nu se păstrează și nu se păstrează mai mult de un an.

Probleme pentru instruire

1. Determinați numărul critic de turații și optim de lucru al morii cu bile cu diametrul de 0,3m.

2. La mărunțirea a 100g acid boric în moara cu bile s-au obținut 98,0g produs finit. După cernere fracția de jos cântărește 78g, iar fracția de sus -16,6g. Alcătuiți bilanțul material pe etape (mărunțire, cernere) luând în considerație pierderile. Determinați randamentul (η), consumul tehnologic (ϵ) și coeficientul de consum (K_c).

3. La producerea Sării Karlovy vary artificiale în loc de 100g s-au obținut 99,70g produs finit. Alcătuiți bilanțul material, determinați randamentul, consumul tehnologic, coeficientul de consum. Care sunt normele de consum la producerea 100g produs finit.

4. O întreprindere farmaceutică produce pudra pentru copii cu coeficientul de consum 1,03, altă întreprindere, cu coeficientul -1,06. Care întreprindere are un proces tehnologic mai optimal?

5. Determinați productivitatea morii cu bile, dacă mărunțește 15kg de produs timp de 20 de minute.

6. Explicați modalitatea de lucru al valțurilor și dependența dintre diametrul valțurilor și gradul de mărunțire al pulberii.

Model de rezolvare

$$1. n_{cr} = 42,4 / \sqrt{0,3} = 42,4 / 0,547 = 77 \text{ tur / min.}$$

$$n_{lucru} = 32-37 / \sqrt{0,3} = 59-68 \text{ tur / min.}$$

2. Ecuația bilanțului material la etapa de mărunțire: $100 = 98, + 2,0$

$$\eta = 98/100 \times 100\% = 98 \%$$

$$\varepsilon = 2/100 \times 100 = 2\%$$

$$Kc = 100,0 / 98,0 = 1,02$$

Ecuația bilanțului material - etapa de cernere: $98,0=78,0+16,6+3,4$

$$\eta = 78,0 / 98,0 - 16,6 \times 100\% = 95,82\%$$

$$\varepsilon = 3,4 / 98,0 - 16,6 \times 100\% = 4,18\%$$

$$Kc = 98,0 - 16,6 / 78,0 = 1,044$$

Bilanțul material general: $100,0 = 78,0 + 16,6 + 5,4$

$$\eta = 78 / (100,0 - 16,6) \times 100\% = 93,53\%;$$

$$\varepsilon = 5,4 / (100,0 - 16) \times 100\% = 6,4\%$$

$$Kc = (100,0 - 16,6) / 78 = 1,069$$

3. Ecuația bilanțului material: $100,0 = 99,70 + 0,30$

$$\eta = 99,7/100 \times 100\% = 99,70\%$$

$$\varepsilon = 0,3/100 \times 100\% = 0,30\%,$$

$$Kc = 100/99,7 = 1,003$$

Normele de consum se calculează: pentru producerea cantității precise de 100 g de produs finit este necesar, ca toate ingredientele prescripției să fie înmulțite cu coeficientul de consum 1,003.

4. Procesul de producere este optimizat la întreprinderea cu coeficientul de consum 1,03. La a doua întreprindere consumul tehnologic este cu 2,75% mai înalt.

$$1,030 = 1,0 + 0,030$$

$$1,06 = 1,0 + 0,060$$

$$E = 0,03\% / 1,03 \times 100\% = 2,9\%$$

$$E = 0,060 / 1,060 \times 100\% = 5,66\%.$$

5. Productivitatea morii se determină:

$$15 \text{ kg} \text{----} 20 \text{ min}$$

$$x \text{ kg} \text{ - ---} 60 \text{ min}$$

$$x = 45 \text{ kg/oră.}$$

6. Diametrul valțurilor netede trebuie să fie aproximativ de 20 ori mai mare decât diametrul maximal al unei granule de pulbere supusă mărunțirii. Unghiul de prindere, format din tangentele la suprafața valțurilor în punctele de contact cu pulberea supusă mărunțirii, nu trebuie să depășească 30°.

.Lucrul practic independent

1. Prepararea pulberilor simple.

Regulamentul de laborator de producere a pulberilor simple și compuse se elaborează în forma liberă, fără compartimente.

1. Mărunțirea în moara cu bile a 100 g zahăr, acid boric, clorură de sodiu, sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, bicarbonat de sodiu (vezi tabelul 1).

2. Cernerea pulberilor.

3. Alcătuirea bilanțului material pe etape (mărunțire, cernere și bilanțul general). De calculat randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

4. Determinarea productivității morii cu bile (vezi problemele).

Produsul finit ambalat în plic de hârtie, etichetat se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă scrisă în formă liberă.

Pulbere de acid boric simplă

Pulvis Acidi borici simplex

Compoziție: Acid boric 40,0.

Descriere. Pulbere cristalină, cu nuanță albă, fin mărunțită, solubilă în apă rece (1:25), bine solubilă în apa fiartă (1:4) și alcool etilic (1:25).

Întrebuințări. Extern. Antiseptic.

Preparare. Pentru mărunțire se iau 50 sau 100 g pulbere cristalină. Vezi tabelul nr.1.

Calitate. Vezi tabelul nr.1.

Conservare, transportare. Pulberea de acid boric se păstrează în locuri uscate, ferite de lumină în sacete din hârtie cerată sau flacoane din sticlă orang.

Alcătuirea bilanțului material. Vezi ex. de mai jos.

Pulberea se condiționează în capsule de hârtie, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub formă de Regulament de laborator de producere.

Model de bilanț material pentru pulberea simplă de acid boric.

Au fost cântărite și supuse operației de mărunțire 100g acid boric.

a) la 1 etapă de **mărunțire**: $100g = 98g + 2$, în care,
 100g - cantitatea materialului inițial, introdus în moară;
 98g - cantitatea materialului mărunțit, descărcat din moară;
 2g - pierderi irevocabile;

De unde randamentul $n = 98/100 \times 100\% = 98\%$
 consumul tehnologic $\varepsilon = 2/100 \times 100\% = 2\%$
 coeficientul de consum $Kc = 100/98 = 1,02$.

b) la 2 etapă de **cernere**: $98g = 95g + 3g$, unde 3g - sînt pierderi irevocabile;
 $95g = 78g + 17g$ (suma fracțiunii de jos și de sus)

De unde randamentul $\eta = 95/98 \times 100\% = 96,94\%$
 Consumul tehnologic $\varepsilon = 3/98 \times 100\% = 3,06\%$
 Coeficientul de consum $Kc = 98/95 = 1,03$.

c) bilanțul material **total, pentru ambele etape**:

$$100g = 78g + 17g + (2g + 3g)$$

De unde randamentul $\eta = 95/100 \times 100\% = 95\%$;
 consumul tehnologic $\varepsilon = 5/100 \times 100\% = 5\%$;
 coeficientul de consum $Kc = 100/95 = 1,05$.

2. Prepararea pulberilor compuse.

Lucrul practic se efectuează în conformitate cu planul individual.

Preparați:

1. 100,0g Pulbere compusă din rădăcină de lemn-dulce.
2. 100,0g Sare Karlovy vary artificială.
3. 100,0g Pudră pentru copii.
4. 100,0g Galmanin.
5. Alcătuirea bilanțului material și calcularea normelor de consum la producerea 1kg produs finit.

Pulbere din rădăcină de lemn-dulce compusă

Pulvis Radix Glycyrrhizae compositum

Compoziție :	Rădăcină de lemn-dulce	20,0
	Frunze de siminichie	20,0
	Fructe de fenicul	10,0
	Sulf depurat	10,0
	Zahăr	40,0

Descriere. Pulbere galben-verzuie sau brun-verzuie, cu miros specific de mărar, cu gust dulce-amarui.

Preparare. Ingredientele se cîntăresc conform prescripției. Rădăci-

na din lemn-dulce și frunzele de siminichie se mărunțesc mai întâi în moara «Excelsior», apoi în moara cu bile. Celelalte ingrediente se mărunțesc cu ajutorul mojarului mecanic. După mărunțire fiecare ingredient se cerne aparte (sita cu diametrul ochilor 0,2mm), fracțiunile se cântăresc și se trec în tabelul bilanțului material. Amestecarea în malaxor începe cu componentul, cantitatea căruia după prescripție este mai mare și continuă până se omogenizează.

Bilanțul material are forma: $q = q_1 + q_2 + q_3$.

Calitate. Se verifică caracterile organoleptice. Se alcătuieste bilanțul material, se calculează randamentul, consumul tehnologic, coeficientul de consum și normele de consum.

Verificarea purității. Preparatul nu trebuie să conțină conglomerate și să aibă miros de hidrogen sulfurat.

Conservare, transportare. În locuri uscate, ferite de lumină.

Alcătuirea bilanțului material. Vezi tabelul.

Exemplu de alcătuire al bilanțului material

S-a luat, g	S-a obținut, g			Pierderi				
	După mărunțire și cernere	La 10,0g după mărunțire	Pentru pregătirea produsului finit, q_1	Care se reîntorc în producție, q_2	irevocabile, q_3			
Rădăcină de lemn-dulce 20,0	18,0	9,0	16,0	2,0	2,0			
Frunze de siminichie 20,0	19,0	9,5	16,0	3,0	1,0			
Fruite de fenicul 10,0	8,0	8,0	8,0	-	2,0			
Sulf depurat 10,0	9,5	9,5	8,0	1,5	0,5			
Zahăr pudră 40,0	36,0	9,0	32,0	4,0	4,0			
$q =$				80,0	+	10,5	+	9,5

Întrebunțări. Pulberea din rădăcină din lemn-dulce posedă acțiune purgativă. Înainte de administrare se amestecă cu apă.

Sare Karlovy vary artificială

Compoziție :	Sulfat de sodiu uscat	- 44,0
	Hidricarbonat de sodiu	- 36,0
	Clorura de sodiu	- 18,0
	Sulfat de potasiu	- 2,0

Descriere. Pulbere de culoare albă, solubilă în 10 parti de apă.

Prepararea. Ingredientele se cântăresc (vezi tabelul 1). Apoi se mărunțește fiecare ingredient în parte, se cerne prin site cu diametrul ochiurilor 0,2mm, se cântăresc fracțiile și se scriu în tabelul bilanțului material. Se verifică cantitatea fiecărui ingredient necesar la prepararea sării. Apoi componentele se amestecă în malaxorul cu palete sigmoidale, începînd cu componentul prescris în cantitate mai mare. Apoi se include malaxorul, se adaugă ingredientele rămase și se amestecă până la omogenitate.

Calitate. Determinarea caracterelor organoleptice conform DAN, solubilitatea în apă.

Conservare, transportare. În vase închise, la loc uscat și răcoros.

Alcătuirea bilanțului material. Vezi exemplul de mai sus.

Întrebuințări. Posedă acțiune purgativă și holagogă.

Galmanin

Compoziție :	Acid salicilic	2,0
	Oxid de zinc	10,0
	Talc	44,0
	Amidon	44,0

Descriere. Pulbere albă.

Preparare. Fiecare ingredient se cântărește în parte, aparte se mărunțește și se cern prin sită cu diametrul ochilor 0,1mm, se cântăresc. Oxidul de zinc se trece prin sită cu ajutorul unei plastine din polimer, deoarece se lipește de plasă.

Identificare. Conform DAN.

Alcătuirea bilanțului material. Vezi ex.precedent.

Întrebuințări. Posedă proprietăți antiseptice.

Pudră pentru copii

Aspersio puierilis

Compoziție:	Oxid de Zinc	10,0
	Amidon	10,0
	Talc	80,0

Descriere. Pulbere foarte fină, de culoare albă sau gri, fără gust și

miros, aderă pe piele.

Preparare. Vezi ex. precedent.

Calitate. Calitatea pudrei obținute se determină după caracterele organoleptice conform DAN. Testată microbiologic și dermatologic.

Identificare. Conform DAN.

Alcătuirea bilanțului material. Vezi ex. de mai sus.

Întrebuintări. Extern. Pudra calmeaza si protejeaza pielea, este un bun absorbant. Lasa pielea matasoasa. Este ideală pentru bebeluși, după baie sau la schimbarea scutecelor.

Lucrarea de laborator nr. 2

Tema: Soluții medicinale apoase pentru uz intern și extern.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor industriale și particularităților teoretice și practice de formulare, preparare și standardizare ale soluțiilor apoase pentru uz intern și extern.

Întrebări teoretice:

1. Clasificarea soluțiilor farmaceutice. Nomenclatura.
2. Metode de preparare a soluțiilor pentru uz extern.
3. Procesul tehnologic de preparare a soluțiilor pentru uz extern.
4. Filtrarea soluțiilor.
5. Controlul calității soluțiilor pentru uz extern.
6. Ambalarea soluțiilor. Conservarea.

Bloc informativ

Soluțiile medicamentoase sunt preparate farmaceutice lichide, care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenți și destinate administrării interne, externe sau parenterale (F.R. X).

În această temă vor fi prezentate doar soluțiile de uz extern și de uz intern. Soluțiile injectabile fac obiectul unor teme separate.

După cum se observă, definiția înscrisă în Farmacopee limitează categoria largă a soluțiilor la sistemele disperse omogene, în care mediul de dispersie sau solventul este un lichid, aceste preparate fiind cele mai frecvent întâlnite și având importanță primordială din punct de vedere biofarmaceutic.

Soluțiile medicamentoase sunt sisteme omogene lichide, preparate prin dizolvarea unor substanțe solide, lichide sau gazoase într-un lichid și reprezintă un grup de preparate în care moleculele solutului sunt dispersate printre cele ale solventului, formînd o singură fază. Substanțele medicamentoase constituie principalele componente ale soluțiilor, deoarece asigură efectul terapeutic. Proprietatea de a se dizolva în solventul selectat experimental este cea mai importantă proprietate a lor: ex. un număr mare de săruri minerale și organice sunt solubile în apă, și practic insolubile în uleiuri ș.a. solvenți neapoși, iar acizii organici, uleiurile volatile, fenolii, hidrocarburiile sunt insolubile în apă și bine solubile în cloroform, eter ș.a

Soluțiile prezintă avantajul că sînt preparate perfect dozate care se absorb și acționează prompt. Forma lichidă permite să se varieze ușor cu doza substanțelor active. După dizolvarea într-un vehicul ele

sînt mai puţin iritantedecît sub formă de pulberi, comprimate. Pentru uz intern soluțiile pot fi îndulcite și aromatizate și prin aceasta sînt mai ușor acceptate. Forma lichidă este indispensabilă pentru substanțele higroscopice sau pentru asocierile de substanțe care duc la amestecuri eutectice, moi sau lichide.

Soluțiile prezintă dezavantajul că sînt mai greu de manipulat și de transportat și sînt mai puţin stabile decît preparatele solide.

Soluțiile se clasifică în funcție de: destinație; natura solventului și a substanței dizolvate; compoziție; gradul dispersiei.

În funcție de destinație se cunosc: soluții farmaceutice pentru uz intern, extern și parenteral;

- în funcție de natura substanței dizolvate, se cunosc soluții: de substanțe solide dizolvate în lichide, de lichide adăugate în lichide și de substanțe gazoase dizolvate în lichide;
- în funcție de natura solventului se cunosc: soluții apoase (soluționes aquosae), soluții alcoolice (s.spirituosae), soluții glicerinatate (s.glycerinatae), soluții uleioase (s.oleosae);
- în funcție de gradul de dispersie și legătura substanței dizolvate cu solventul se cunosc: soluții (adevărate, macromoleculare și coloidale), suspensii, emulsii și sisteme mixte. Sistemele disperse mixte reprezintă soluții extractive apoase din materii prime vegetale.

La soluții se referă și **apele aromatice** (Aquae aromaticae) și **sirupurile** (Sirupi). În F.R. X avem 17 soluții oficinale din care una este soluție radioactivă de uz intern.

La baza preparării soluțiilor poate sta:

- dizolvarea substanțelor în solventul respectiv sau diluarea unei soluții mai concentrate;
- o reacție chimică dintre doua sau mai multe substanțe din care rezultă substanța medicamentoasă necesară.

La prepararea soluțiilor, componentele se cîntăresc în grame iar soluția se completează la masa specificată (m/m), folosindu-se balanțe adecvate. Concentrația soluțiilor se exprimă în % de masă, % volum, sau masă-volum.

Dizolvarea se înfăptuiește în reactoare - aparate bine închise, înzestrate cu malaxoare și manta (cămăși cu aburi). Intensificarea procesului de dizolvare depinde de regimul de temperatură și cel hidrodinamic, viteza amestecării ș.a.

Pentru intensificarea procesului de dizolvare se utilizează diferite dispozitive și aparate: mecanice, pneumatice, gravitaționale, acus-

tice. În cazul preparării soluțiilor pe solvenți vîscoși, dizolvarea se face la temperaturi mai ridicate (pentru micșorarea viscozității și sporirea vitezei de difuziune - soluțiile de acid boric, de tetraborat de sodiu în glicerina, de camforă în ulei).

Filtrarea soluțiilor de impurități mecanice se înfăptuiește prin filtrare (filtre ce funcționează sub presiune). Separarea incluziunilor insolubile din soluții se efectuează prin sedimentare și/sau decantare, filtrare, centrifugare.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare avînd diverse roluri: solubilizanți, agenți pentru corectarea gustului, mirosului și pentru ajustarea pH-ului, conservanți potriviți.

Toate componentele unei soluții medicamentoase trebuie să îndeplinească condițiile cerute de farmacopee, sau norme interne, atît în ceea ce privește proprietățile lor fizico - chimice, cît și gradul de puritate.

Soluțiile pe solvenți volatili se prepară fără încălzire, în reactoare închise etanș, respectînd regulile securității antiincendiară, securității tehnice și protecției muncii. Se filtrează prin filtre sub presiune.

Etapele procesului tehnologic de preparare a soluțiilor:

1. Pregătirea materiilor prime și materialelor necesare producerii;
2. Dizolvarea;
3. Purificarea soluției;
4. Standardizarea soluției;
5. Condiționare, ambalare, control calitate și depozitare produs finit.

Principalii indici de calitate ai soluțiilor farmaceutice pentru uz intern și extern sunt: - caracterile organoleptice (culoare, gust, miros); - densitate; - pH-ul; - dozarea principiilor active (lista A, B).

O probă importantă este determinarea masei totale de soluție în recipient.

Dacă nu sunt alte indicații, densitatea soluțiilor se determină cu ajutorul areometrului (F.R.X, p.987).

Densitatea poate fi determinată și cu picnometrul (o precizie mai mare) prin ecuația: $\rho_{20} = (m_2 - m) \times 0,99703 / m_1 - m + 0,0012$, (1) în care – 0,99703 – densitatea apei la 20°C, tinînd cont de densitatea aerului,

0,0012 – densitatea aerului la 20°C și presiunea atmosferică 760mm c.m. (sau 1011gPa);

m - greutatea picnometrului, g;

m₁ - greutatea picnometrului cu apă purificată, g;

m₂ - greutatea picnometrului cu soluție studiată, g.

Tipuri de filtre

Tabelul 2

Materiale filtrante	
1) Fibroase	Hârtia de filtru, vata, azbest, fibre de sticlă
2) Poroase	Sticlă poroasă, ceramică, porțelan
3) Sub forma de țesături	Bumbac, in, fibre sintetice (nylon, poliamide, poliesteri, teflon)
4) Membrane filtrante (ultrafiltre, membrane-dializa)	Acetat de celuloză, nitrat de celuloză, PVC, poliacrilo-nitriți

Metode de filtrare

Tabelul 3

Aparatul	Metoda de lucru	Principiile de lucru	Forța care acționează
Filtru cu petriș și nisip	Periodică	membrane subțiri, orizontale în straturi	Forța hidrostatică
Filtru uscător - Nutsche	Periodică	Aparate cu capac sau fără cu membrane filtrante	Vid
Filtru-cartuș (tip scufundat)	Periodică	Elemente filtrante, goale în mijloc, acoperite sau descoperite din materialul poros se scufundă în suspensie	Vid
Filtru cu plăci	Periodică	Cadre tubulare învelite cu țesătură	Vid
Filtru presă	Periodică	a)Filtre-presă cu cadru și cu camere b)Filtre-presă automatizate cu suprafețe mai mari de filtrare pentru suspensiile fine	Presiune ridicată
Filtru cu bandă	Continuu	Bande filtrante infinite în mișcare	Vid
Filtru cu tobă sau cu discuri sub vid	Continuu	Tobe (discuri), învelite cu țesătură filtrantă. Se fac 3 operații: -aspirarea filtratului, -preuscarea sedimentului, -spălarea sedimentului.	Vid

Filtru cu tobă cu suprafață filtrantă interioară	Continuu	Analogic filtrului cu discuri, aspirație interioară	Vid
--	----------	---	-----

Prepararea soluțiilor prin diluare. Calculele se fac după formule sau după “regula amestecării”. Formula diluării gravimetrice:

$$x = m \times b/a ; (2)$$

$$x = m \times (b-c)/(a-c) \quad (3)$$

$$y = m - x,$$

în care x - cantitatea necesară de soluție concentrată (g, kg);

y - cantitatea solventului (g, kg);

m - cantitatea soluției cu concentrația cerută (necesară) (g kg)

a - concentrația soluției concentrate în procente de masă ;

b - concentrația cerută în procente de masă',

c - concentrația soluției mai slabe în procente de masă.

Formulele diluării după volum sînt identice celor de mai sus, numai că X și V indică volumul soluțiilor corespunzătoare; a, b, c – concentrațiile corespunzătoare în procente masă-volum sau pentru etanol - în procente de volum: $X = V b/a$; (4)

$$X = V (b-c)/(a-c); \quad (5).$$

“Regula amestecării”. Conform “regulii amestecării” (cu condiția ca concentrația $a > b > c$ sau densitatea $\rho_1 > \rho_2 > \rho_3$) cifrele se scriu astfel, **în partea stîngă sus** se indică concentrația soluției mai concentrate **a** (sau densitatea soluției mai concentrate), **în partea stîngă, jos** – concentrația solventului sau a soluției mai slabe **c** (sau densitatea soluției mai slabe ρ_3) (În cazul, cînd în calitate de solvent este apa purificată, concentrația $c = 0$, iar densitatea apei $\rho_3 = 1$). **În centru** se indică concentrația soluției după diluare **b** (sau densitatea după diluare ρ_2). Cifrele din dreapta sus și dreapta jos se obțin prin scădere pe diagonală din cifrele mai mari a celor mai mici. Ele arată **părțile de volum sau de masă de** soluție mai concentrată ($b - c$) sau ($\rho_2 - \rho_3$) și de solvent ($a - b$) sau ($\rho_1 - \rho_2$)), la amestecarea cărora (suma $(b-c) + (a-b)$ sau $(\rho_2 - \rho_3) + (\rho_1 - \rho_2)$) se obține partea de volum sau de masă ($a - c$) sau ($\rho_1 - \rho_3$) de soluție cu concentrația necesară (**b**) sau cu densitatea cerută (ρ_2).

$$\begin{array}{ccc}
 \rho_1 & & \rho_2 - \rho_3 \\
 & \backslash & / \\
 & \rho_2 & \\
 & / & \backslash \\
 \rho_3 & & \rho_1 - \rho_2 \\
 & & \rho_1 - \rho_3
 \end{array}$$

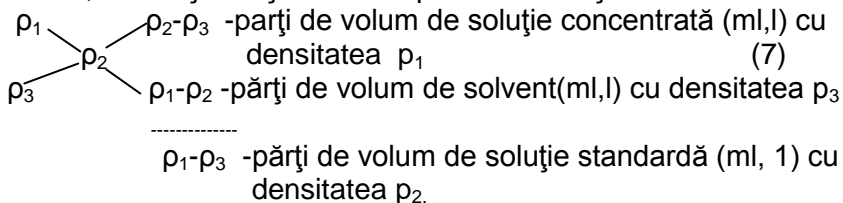
$$\begin{array}{ccc}
 a & & b - c \\
 & \backslash & / \\
 & b & \\
 & / & \backslash \\
 c & & a - b \\
 & & a - c
 \end{array}$$

(6)

Dacă concentrația soluțiilor este dată în procente de masă, cantitățile lor se exprimă în unități de masă. Dacă concentrația soluțiilor este dată în procente de volum, cantitățile lor se exprimă în unități de volum. **“Regula amestecării”** permite calcularea:

- cantității de soluție (b-c) sau solvent (a-b) necesară pentru obținerea soluției cu concentrația cerută;
- cantității de solvent (a-b) necesară pentru diluarea soluției mai concentrate;
- cantității de soluție standardă ce poate fi obținută prin diluarea unei soluții mai concentrate.

“Regula amestecării” permite calcularea cantității componentelor prescripției pentru diluarea după densitate, care este posibilă doar pentru soluțiile care nu **“se contractă”** la amestecare. Diluând după densitate, cantitățile obținute se exprimă în unități de volum.



Calcularea solventului după volum:

$$\frac{(p_2-p_3)}{V} = \frac{(p_1-p_2)}{X} \quad X = V \times (p_1-p_2)/(p_2-p_3) \quad (8)$$

Calcularea solventului după masă:

$$\frac{(p_2-p_3)}{m/p_1} = \frac{(p_1-p_2)}{x/p_3} \quad x = m \times (p_3 \times (p_1-p_2) / (p_1 \times (p_2-p_3))), \text{ unde } (9)$$

x - volumul (masa solventului, litri (kg));

V și m -volumul și masa soluției cu densitatea p₁.

La fel poate fi determinată cantitatea (după volum) de soluție concentrată necesară la prepararea unei soluții cu concentrație mai mică sau pentru a întări o soluție mai slabă. În cazul diluării soluțiilor după conținutul procentual(%v) al substanțelor active, determinările se fac după formula: $X = A(C-B) / B$, unde (10)

A - cantitatea de soluție care se diluiază, ml;

B- concentrația la care trebuie adusă soluția;

C- concentrația soluției care se diluiază,%;

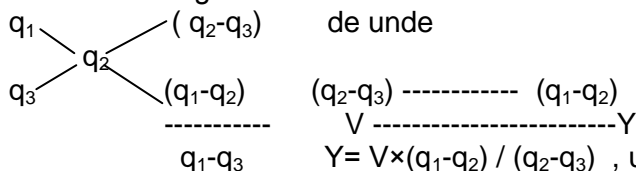
X -cantitatea de apă necesară diluării, ml.

În cazul standardizării soluției după densitate se determină greutatea și volumul ei. Cu areometrul se determină mai precis densitatea la 20°C. Se diluează cu apă purificată pînă la densitatea nece-

sară. Cantitatea de apă necesară diluării se determină după formula:

$$X = P \times (q_2 \times (q_1 - q_3) / q_1 \times (q_3 - q_2)) \quad (11)$$

Sau conform "regulii amestecării"



X și Y - masa și volumul soluției cu densitatea ρ_1 ,
 q_3 - densitatea standardă.

Dacă densitatea se determină la o temperatură diferită de $20^\circ\text{C}(t)$, atunci ea se notează ρ_t . Formulele pentru determinarea densității standarde a soluției, sau cunoscând densitatea standardă - de aflat densitatea soluției la orice temperatură :

$$\rho_{20} = \rho_t + \alpha(t-20) \quad (13)$$

$$\rho_t = \rho_{20} - \alpha(t-20) \quad (14) \text{ în care,}$$

α - coeficient, indică densitatea la schimbarea temperaturii cu 1°C ,
 t - temperatura soluției în momentul măsurării densității în $^\circ\text{C}$.

Ambalare: Recipientele uscate se tarează, se toarnă soluția pînă la 100 g, se etanșează și se etichetează.

Soluțiile apoase de acizi, peroxid de hidrogen, amoniac se prepară prin diluarea soluțiilor concentrate.

Unele soluții (aldehida formică, peroxid de hidrogen) se prepară cu adăugarea de stabilizatori.

Conservare, transportare. Recipiente bine închise, ferite de lumină, la temperaturi sub $+8^\circ\text{C}$.

Probleme pentru instruire

1. Densimetrul cufundat în glicerol arată 1,250 la temperatura $+25^\circ\text{C}$. Determinați densitatea glicerolului la $+20^\circ\text{C}$.
2. Densimetrul cufundat în soluția de amoniac arată 0,9440 la 10°C . Determinați densitatea acestei soluții la $+20^\circ\text{C}$.
3. Determinați masa soluției de acid clorhidric de 3%(X) necesară pentru a obține soluție de 10% din 5kg soluție de 24%. Cîte kg de soluție de 10% se vor obține ?
4. Ce volum de soluție de subacetat basic de aluminiu cu densitatea 1,052 este necesar pentru întărirea soluției cu densitatea 1,040, ca să se obțină 10 litri de soluție cu densitatea 1,048 ?
5. Ce cantitate de soluție de subacetat bazic de plumb cu densitatea 1,330, trebuie la prepararea a 3kg soluție cu densitatea 1,230 ?

6. Conform calculului stoichiometric găsiți cantitatea de aluminu metalic, necesar la prepararea 200 de părți de soluție subacetat basic de aluminu prin metoda de electroliză.

7. Conform calculului stoichiometric găsiți cantitatea de alăuni, necesară la prepararea a 150 de părți de soluție subacetat basic de aluminu prin metoda chimică.

8. Ce cantitate de apă trebuie de adăugat la 1,2 litri acid acetic cu densitatea 1,060 la temperatura 23°C, ca să se prepare o soluție de 30% ?

Model de rezolvare:

1. În Anexa 8 se găsește coeficientul α ($= 0,00061$) și conform ecuației: $\rho_{20} = \rho_t + \alpha(t-20)$ se determină ρ_{20} .

$$\rho_{20} = 1,250 + 0,00061(25-20) = 1,2531.$$

În cazul cînd ρ_t în tabel nu se găsește, coeficientul α se calculează prin metoda de extrapolare.

2. În Anexa 8 ale prezentelor indicații metodice, în tabelul valorilor α pentru soluția de amoniac nu se găsește valoarea precisă a densității 0,9440, deaceea se calculează prin metoda de extrapolare.

a) Din tabel se scriu valorile coeficientului α și ale densității în intervalul cărora se găsește densitatea 0,9440 (0,9500 - valoare maximă; 0,9400 - valoare minimă).

$$0,9500 \quad \alpha = 0,00036$$

$$0,9400 \quad \alpha = 0,00041$$

Calculăm diferența dintre densitățile învecinate (maximă și minimă, în intervalul în care se găsește densitatea 0,9440) și valorile α :

ρ_t	α
0,9500	0,00036
0,9400	0,00041
0,0100	0,00005

b) Conform proporției, rezultatele arată că în acest interval, la modificarea densității cu 0,01 unități, coeficientul α se modifică cu 0,00005. În continuare, se determină diferența dintre valoarea densității 0,9440 (ca cea mai apropiată (din tabel)), și densitatea 0,9400.

$$0,9440 - 0,9400 = 0,0040.$$

Se alcătuește proporția: dacă la modificarea densității cu 0,0100 unități, coeficientul α se modifică cu 0,00005, atunci la modificarea densității cu 0,0040 unități, coeficientul α se modifică cu X unități:

ρ_t		α	
0,0100	-----	0,00005	
0,0040	-----	X	X=0,00002.

c) Se calculează valoarea coeficientului α . Ea depinde de densitatea în raport cu care sau realizat calculele (valoarea maximă sau minimă a densității - 0,0040 s-a obținut prin diferența dintre valoarea minimă tabelară a densității (0,9400) și densitatea dată). După cum se observă, valorii minime a densității tabelare îi revine valoarea maximă tabelară a coeficientului $\alpha= 0,00041$ (mai mică cu 0,00002 unități, decît cea căutată).

Astfel, mărimea coeficientului α căutat este:

$$\alpha = 0,00041 - 0,00002 = 0,00039.$$

Conform ecuației:

$$\rho_{20} = 0,9440 + 0,00039 \times (10-20);$$

$$\rho_{20} = 0,9440 - 0,0039; \quad \rho_{20} = 0,9401.$$

Calcule asemănătoare se fac și în cazul cînd, pentru aflarea diferenței dintre densități, din tabel se utilizează valoarea maximă a densității. În acest caz, diferența dintre densități este:

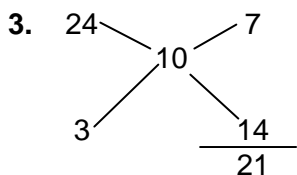
$$0,9500 - 0,9440 = 0,0060.$$

ρ_t		α	
0,9500	-----	0,00036	
0,9400	-----	0,00041	

0,0100	-----	0,00005	
0,0060	-----	X	X = 0,00003.

De aici, valorii maxime a densității tabelare (0,9500) îi corespunde valoarea minimă a coeficientului α (0,00036), care este mai mică decît cea căutată cu 0,00003 unități. Astfel, mărimea coeficientului α căutat este: $\alpha = 0,00036 + 0,00003 = 0,00039$.

Iar $\rho_{20} = 0,9440 + 0,00039 \times (10-20) = 0,9449 - 0,0039 = 0,9401$. Rezultatele coincid.



Din proporție se găsește X_1 :
 pentru 7kg sol. de 24% ----- 14kg sol.de 3%
 5kg sol.de 24% ----- X kg sol.de 3%
 $X_1 = 5 \times 14/7 = 10$ kg sol. de 3%.

concentrației – 9,2%).

$$\begin{array}{rcl} 53,94\text{g de aluminiu} & \text{-----} & 324,20\text{g sare} \\ X & \text{--} & \text{-----} 18,4\text{g} \quad X = 3,06\text{g aluminiu.} \end{array}$$

7. În 150 de parti soluție de acetat bazic de aluminiu se conține 13,8g sare de oxiacetat de aluminiu (după nivelul de sus al concentrației - 9,2%). 948,8g alăuni----- 324,2g sare oxiacetat de aluminiu

$$X \text{ g alăuni} \text{ ----- } 13,8\text{g sare de oxiacetat de aluminiu.}$$

$$X = 43,04\text{g alăuni.}$$

8. $\rho_{20} = 1,060 + 0,00082 \times 3 = 1,0625$; $C\% = 57\%$.

$$\begin{array}{rcl} 57 & \diagdown & 30 \\ & 30 & \\ 0 & \diagup & 27 \end{array} \quad \begin{array}{rcl} 30 & \text{-----} & 27 \\ 1,2 \times 1,0625 & \text{-----} & x \\ x & = & 1,148\text{kg.} \end{array}$$

Lucrul practic independent

Lucrul practic trebuie efectuat în conformitate cu planul individual.

Preparați:

1. 100 ml soluție subacetat bazic de aluminiu (liquoarea Burov) prin metoda chimică;
2. 100 ml soluție subacetat bazic de plumb;
3. Determinarea calității produselor finite;
4. Bilanțul material în baza conținutului de substanțe active;
5. Nomenclatura soluțiilor pentru uz intern și extern (solventul, concentrația, metoda de preparare și întrebuințarea).

Soluția condiționată în flacoane a câte 100 ml, etichetată se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Soluție subacetat bazic de aluminiu 8% (Solutio aluminii subacetatis 8%)

Compoziție:

Alăuni	46,5
Carbonat de calciu	14,5g
Acid acetic diluat (30%)	39,0g
Apă purificată	q.s.

Descriere. Soluție transparentă, incoloră sau slab colorată în galben, cu miros slab de acid acetic și cu gust acru, astringent. pH 3,0 – 4,0. Descoperită în anul 1857.

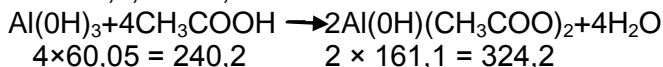
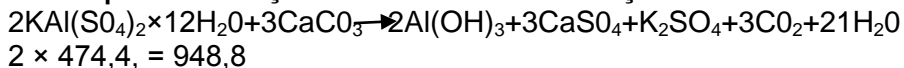
Preparare. Metodele: **chimică și electrochimică.**

Întrebuințări. Extern ca remediu astringent, decongestiv și antiin-

flamator pentru spălaturi, comprese și aplicații – în tratarea leziunilor cutanate neexudative, arsurilor de gr.I, contuziilor, traumatismelor externe (pe mucoase diluată de 10, 20 de ori), se vor evita aplicațiile pe pielea cu eroziuni – prepatratul este iritant. În concentrații mari posedă acțiune antiseptică.

I. Metoda chimică.

Principiul: substanța activă rezultă dintr-o reacție chimică



Preparare. Procesul constă din etapele:

1. Dizolvarea alăunilor sau a sulfatului de aluminiu. Dizolvarea a 46,5g de alăuni în aproximativ 0,5 litri apă purificată fierbinte. 14,5g de carbonat de calciu se triturează în pulbere fină la care se adaugă ~25 ml de apă.

2. Obținerea sedimentului de hidroxid de aluminiu (și a gipsului).

Sedimentarea hidroxidului de aluminiu are loc la temperatura sub 20°C, în așa condiții, sedimentul rapid interacționează cu acidul acetic (la temperaturi înalte se obține un sediment macrogranular, greu solubil în acidul acetic).

La soluția răcită și transparentă de alăuni, câte puțin amestecînd se adaugă suspensia de carbonat de calciu (**atent, lichidul se înspumează în rezultatul degajării-CO₂**). Se amestecă atent timp de 10 minute (pentru înlăturarea CO₂). În soluție se mai află sulfatul de calciu, iar în sediment - hidroxidul de aluminiu și sulfatul de calciu. Amestecul limpezit, străveziu se înlătură, iar sedimentul se trece pe un filtru din hîrtie în pîlnia Buhner.

3. Spălarea sedimentului de electroliți. Se filtrează, iar sedimentul se spală (pe filtru) cu apă purificată. Înlăturarea deplină a **sulfatului de kaliu** se verifică în reacția cu cobalthexanitritul de sodiu (Na₃[Co(NO₂)₂]₆). Nu trebuie să apară sediment galben de cobalthexanitrit de potasiu.

4. Dizolvarea sedimentului în acid acetic. Sedimentul spălat (**produs interfazic**), aproape uscat se trece într-un flacon cu volumul de 200 ml și se amestecă cu 39,0g acid acetic diluat de 30%.

Flaconul închis se lasă în stare de repaos pînă la următoarea lucrare de laborator.

Apoi soluția este filtrată sau atent se aspiră sub vid de pe sediment.

5. Standardizarea produsului finit. Calitatea produsului finit se determină:

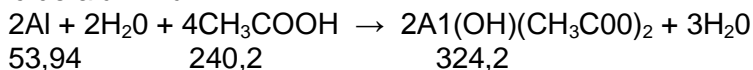
- după densitate (raportul dintre masa și volumul sol. de acetat bazic de aluminiu sau cu areometrul la temperatura de 20°C), la necesitate se diluează cu apă purificată pînă la densitatea standardă **1,040 -1,048.**

Cantitatea de apă necesară pentru diluarea preparatului se determină după formula sau "regula amestecării".

II. Metoda electrochimică.

Principiul: dizolvarea la anod a aluminiului în soluția de acid acetic de 8%.

În urma disocierii în soluție se acumulează ionii de aluminiu, de hidroxil și de acetat. Procesul de electroliză finisează, cînd cantitatea de Al^{3+} , OH^- , CH_3COO^- este suficientă pentru obținerea aceta-tului bazic de aluminiu:



Preparare. În electrolizor, care reprezintă o baie din aluminiu care este totodată și catod, înzestrat cu o mantă pentru răcirea cu apă rece curgătoare. În interiorul băii se întăresc anozii confecționați din tablă de aluminiu cu grosimea 2,0-2,5mm de marca A-I. Pentru evitarea unui scurt circuit, între anozii și catod se instalează izolatori. Electrozii se conectează într-un circuit, care are redresor pentru conversia curentului alternativ (4) - continuu (5), ampermetru (6) 2,0-2,5A, voltmetru (7) 15-30V.

Procesul tehnologic constă din trei etape:

1.Pregătirea electrolitului și a electrozilor. Baia electrolizorului și anodul se prelucrează inițial cu soluție de acid clorhidric de 10%, (pentru a curăța suprafețele de oxidul de aluminiu), apoi cu apă potabilă și cu apă distilată. Apoi în baie se toarnă electrolitul - soluția de acid acetic de 8%, se conectează la redresor și se racordează la rețea.

2. Electroliza. Intensitatea curentului se menține în limitele 1,0-1,25A, tensiunea 4,5-5,5V, temperatura electrolitului 17-20°C. Dizolvarea aluminiului durează cîteva ore, pînă la obținerea soluției cu densitatea 1,040-1,046, pH-ul 4,0 - 4,7, apoi redresorul și baia se deconectează. Soluția obținută se decantează și se filtrează.

3. Standardizarea. Concentrația subacetatului bazic de aluminiu

trebuie să fie 7,6-9,2%.

Analiza. La 10 ml de soluție se adaugă 0,2g sulfat de potasiu și se încălzește pe baia de apă. Lichidul devine opalescent și dens, dar după răcire, devine transparent.

Dozare. 5 ml preparat se diluează cu 100 ml apă purificată, se adaugă 5g clorură de amoniu, se încălzește pînă la fierbere, se adaugă 2-3 picături soluție metil roșu și cu picătura - soluție de amoniac 2%, pînă la culoare galbenă. Apoi se adaugă 150 ml apă purificată, se încălzește pînă la fierbere. Sedimentul se trece pe filtru, se spală cu soluție fierbinte de clorură de amoniu, pînă la reacția negativă la sulfați. Filtrul, împreună cu sedimentul se usucă, apoi se trece într-o fiolă de cîntărire tarată, se ține în mufă pînă la o greutate constantă. Oxid de aluminiu în preparat trebuie să fie 2,4-2,9%, cea ce corespunde concentrației de subacetat de aluminiu 7,6-9,2% (masă/volum).

Conservare, transportare. În recipiente bine închise, în loc răcoros.

Observații 1. Dacă prin păstrare, soluția Burov formează sedimente se folosește lichidul decantat, cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

2. Dacă soluția lui Burov este prescrisă în altă concentrație în calcule concentrația ei de bază se ia drept unitate (100%), dacă în alte concentrații - reies din concentrația reală a sării în soluția Burov, adică 8%.

Bilanțul material se alcătuieste după conținutul în aluminiu metalic, se determină randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum. Preparatul și darea de seamă se prezintă profesorului.

Soluție de subacetat bazic de plumb **(Soluție Plumbi subacetăți)**

Compoziție:
Acetat de plumb - 30g
Oxid de plumb - 10g
Apă purificată - 100 ml

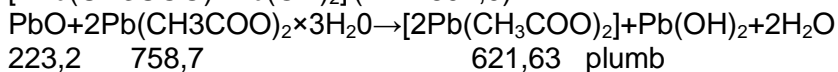
Descriere. Lichid incolor, transparent sau slab opalescent, cu reacția slab alcalină, cu gust dulce, astringent. Densitatea 1,255-1,230.

Întrebuințări. Extern. Soluție 2% pentru spălături, comprese în tratarea contuziilor, traumatismelor externe ca astringent și decongestiv, iar soluție 0,25-0,5% pentru aplicații pe piele sau pe mucoase ca antiinflamator.

Preparare. **Metoda chimică** la interacțiunea:

1. oxidului de plumb cu acetatul de plumb sau
2. oxidului de plumb cu acidul acetic

Metoda 1. Interacțiunea dintre oxidul de plumb și acetatul de plumb duce la obținerea soluției de subacetat bazic de plumb [2Pb(CH₃COO)2Pb(OH)₂] (Mm=891,9):



Procesul constă din 4 etape:

1. Obținerea subacetatului bazic de plumb. Acetatul și oxidul de plumb, triturate în mojar într-o pulbere fină, cu aproximativ 30 ml apă purificată, proaspăt fiartă, se introduc într-un balon cu volum de 200 ml și minuțios se agită timp de 30 minute.

2. Dizolvarea subacetatului bazic de plumb. La amestecul obținut se adaugă cantitatea rămasă de apă purificată proaspăt fiartă și din nou minuțios se agită timp de 5 minute. Soluția se lasă pentru decantare, pînă la **lucrarea de laborator următoare.**

3. Filtrarea. Soluția decantată se filtrează prin filtrul de hîrtie într-un recipient tarat, uscat, acoperind pîlnia cu o sticlă, pentru a evita pătrunderea CO₂ din aer și formarea carbonatului de plumb, practic insolubil în apă.

4. Standardizarea. Lichidul limpede se cîntărește, se măsoară volumul, se determină densitatea și în caz de necesitate se diluiază cu apă purificată proaspăt fiartă pînă la densitatea 1,223-1,230. Conținutul de plumb nu trebuie să depășească 16,7-17,4%.

**Model de preparare a soluțiilor apoase
pentru uz intern și extern**

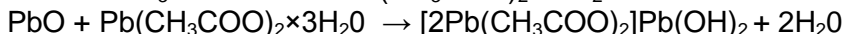
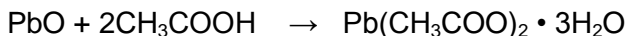
Tabelul 4

Etapile și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Controlul
Alcătuirea prescripției de lucru	Calcularele se fac reieșind din prescripțiile standarde sau reieșind din ecuația stehiometrică.	DAN. Problemele pentru instruire 4-8	
Pregătirea materiilor prime inițiale	Mărunțirea substanțelor medicamentoase, pregătirea solventului cîntărirea, măsurarea	Mori, mojar cu pistil, balanțe, greutăți, cilindre, baloane de sticlă, flacoane, alcoolimetre, densimetre, termometre	Densitatea solventului Concentrația soluțiilor alcoolice

<p>Prepararea soluțiilor: a) prin dizolvare</p>	<p>1. Soluțiile apoase se prepară gravimetric (după masă) și prin masă-volum. Soluțiile alcoolice se prepară după metoda masă-volum (substanța medicamentoasă se cântărește și se aduce cu solvent pînă la volumul indicat sau după masă ținînd cont de concentrație și densitatea soluției.</p> <p>2. Soluțiile pe solvenți vîscoși (ulei, glicerină) și siropul de zahăr se prepară după masă.</p> <p>3. Diluarea acizilor, bazelor se efectuează după masă (gravimetric), soluțiile concentrate de acizi, baze, se adaugă cu precauție, se adaugă în apă, amestecîndu-le</p> <p>4. Apele aromatice simple (de mentă, mărar) se prepară prin dizolvarea uleiurilor eterice în apă.</p>	<p>Malaxor, baghete, băi de apă, cupsulă de porțelan, injector cu gaz.</p> <p>Problemele pentru instruire nr.2-3.</p> <p>Vezi tabelul "Prepararea apelor aromatice".</p>	<p>Respectarea securității tehnice.</p> <p>Formarea stropilor nu se admite.</p>
<p>b) prin reacție chimică</p>	<p>Prepararea soluției de subacetat bazic de plumb, apa de var, subacetat bazic de aluminiu. Ultimul se prepară și prin metoda de electroliză.</p>	<p>Baia de apă, balon, refrigerent ascendent, instalație pentru electroliză.</p>	
<p>c) prin distilare (antrenare cu vapori de apă)</p>	<p>Apele aromatice se prepară prin antrenare cu vapori de apă a produsului vegetal cu conținut de uleiuri volatile.</p>		

Filtrare	Soluțiile apoase se filtrează la presiune normală, în vid și suprapresiune. Soluțiile cu solvenți volatili se strecoară, soluțiile uleioase se filtrează încălzite prin filtre sub presiune sau cu ajutorul pîlniei cu element de încălzire.	Hîrtie de filtru, vată, tifon, pîlnie de sticlă, pîlnia Buhner, pîlnie pentru filtrare fierbinte, balonul Bunzen.	Soluția trebuie să fie transparentă
Standardizare	Se face identificarea. Cantitativ se determină substanțele active, densitatea soluției, lipsa substanțelor-balast și a particulelor în suspensie, masa soluției.	Dispozitive pentru analiză, set de densimetre, monografiile corespunzătoare.	Soluția preparată conform prescripției trebuie să fie standardă
Ambalare și etichetare	Pe etichetă se indică NPP studentului, grupa, denumirea preparatului în limba romînă și latină, volumul și concentrația soluției.	Flacoane cu dopuri, etichete "Extern", "Intern".	Caractere organoleptice, lipsa impurităților mecanice vazute cu ochiul liber, corespunderea etichetei, eficiența etanșării

Metoda 2. Interacțiunea oxidului de plumb cu acidul acetic.



Pentru prepararea 100g de soluție este necesar de luat:

Acid acetic 80%	10g
Oxid de plumb	19g
Apă purificată	72 ml

Într-un balon cu refrigerent ascendent, se introduc 10g acid acetic de 60%, 2 ml apă distilată proaspăt fiartă și se încălzește la baia de apă pînă la 60°C, se adaugă 19g pulbere fină de oxid de plumb. Amestecul se încălzește pînă la 80°C, se agită intens pînă la obținerea unei soluții de culoare gri. Aceasta indică, că tot oxidul de plumb a reacționat. Se adaugă 72 ml apă purificată proaspăt fiartă și se încălzește pînă la 80-95°C.

Amestecul se decantează (închis, pînă la lucrarea practică următoare), repede se filtrează și se standardizează (vezi metoda nr.1).

Soluția de hidroxid de calciu 0,15%
Solutio Calcii hydroxidi 0,15%

Compoziție: Oxid de calciu 2g
Apa purificată – cantitate necesară.

Sinonime: apă de calciu, apa de var.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu reacție alcalină. La aer sau încălzire se tulbură.

Întrebuințări. Soluția de hidroxid de calciu are o acțiune alcalinizantă slabă, se utilizează intern în afecțiuni gastrice (inflamații ale mucoasei gastro-intestinale, anti-diareic, în pirozis).

Se folosește și în preparate topice, fiind o componentă a linimentului oleo-calcar, cu acțiune cicatrizantă în arsuri. Soluția de hidroxid de calciu, intră în compoziția unor unguente preparate în farmacie, a unor gargarisme sau spălături locale, cu acțiune astringentă.

Incompatibilități. Precipită cu carbonați solubili, săruri de metale grele, ihtiol.

Preparare. Metoda chimică, hidroxidul de calciu rezultă în urma reacției de hidratare a oxidului de calciu.

Oxidul de calciu se umectează cu 5 g de apă purificată, apoi se adaugă treptat 100 g apă. Suspensia se trece într-un flacon de 100 ml, se agită și se lasă în repaus cîteva ore. După sedimentare, lichidul supernatant se decantează și se înlătură. Peste sediment se adaugă 100g apă, se închide flaconul, se agită și se lasă în repaus. În momentul întrebuințării se decantează lichidul limpede și se filtrează.

Observații. Oxidul de calciu, denumit și var nestins, se prezintă sub formă de bucăți albe, amorfe, care la umectare cu o cantitate egală de apă, se transformă în hidroxid de calciu, cu degajare de căldură, conform reacției: $\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} = \text{Ca}(\text{OH})_2$.

Prin hidratare are loc o creștere a volumului și transformarea într-o pulbere amorfă (se produce pulverizarea prin hidratare). Reacția exotermă este violentă și necesită o cantitate mică de apă (5g pentru 2g oxid de calciu).

Folosindu-se la început o cantitate mai mare de apă, aceasta absoarbe căldura degajată și împiedică hidratarea totală a oxidului de calciu. Hidroxidul de calciu, denumit și var stins, este greu solubil în apă (la 15°C este solubii 1:600, respectiv 0,17g% iar la 20°C este

solubil 0,15 g%). Conform calculului stoichiometric, din 2g oxid de calciu rezultă 2,645 g hidroxid de calciu, cantitate mult peste limita de solubilitate.

La preparare, prima soluție obținută se îndepărtează pentru eliminarea unor impurități solubile (cloruri, sulfati), provenite în special din oxidul de calciu. Operația de spălare se poate repeta, deoarece se pierde o cantitate mică de hidroxid de calciu.

Soluția se păstrează pe reziduu și după consumarea lichidului supernatant se adaugă o nouă porțiune de solvent, se agită și după câteva ore se poate folosi din nou. Operația se repetă pînă la consumarea (respectiv dizolvarea) întregii cantități de hidroxid de calciu. Mai corect este ca după un anumit număr de adăugări de solvent, să se dozeze conținutul în substanță activă și dacă aceasta este sub limita din farmacopee, să nu se mai utilizeze. Este necesar acest lucru deoarece s-ar putea ca sedimentul să fie constituit din carbonat de calciu, complet insolubil, format prin carbonatare în timp sau provenit dintr-un oxid de calciu, deja carbonat.

Solubilitatea hidroxidului de calciu scade pe măsură ce temperatura crește (la 100°C solubilitatea este de 0,08%). Alcoolului micșorează solubilitatea, pe cînd unele substanțe hidrotrope măresc coeficientul de solubilitate al hidroxidului de calciu (glicerolul în proporție de 25% mărește solubilitatea la 0,50%), zahărul în proporție de 20% mărește de asemenea solubilitatea hidroxidului de calciu.

Se poate obține și prin dizolvarea directă a hidroxidului de calciu, în apă. Farmacopeea britanică recomandă pentru prepararea soluției, agitarea a 10g hidroxid de calciu în 1000 ml apă și separarea lichidului supernatant eventual prin sifonare, reziduu îndepărtîndu-se.

Conservare, transportare. Soluția de hidroxid de calciu se păstrează pe sediment, în flacoane pline, bine închise, ferite de acțiunea aerului, pentru evitarea carbonatării, la temperaturi sub +25°C. Crusta de hidroxid de calciu sau de carbonat de calciu ce se formează în timp, pe gâtul și dopul sticlei, se poate curăța cu acid clorhidric.

Apă de plumb **(Aqua Plumbi)**

Compoziție: Soluție de subacetat bazic de plumb 2g
Apă purificată 98g.

Descriere. Lichid slab opalescent, cu reacție slab alcalină.

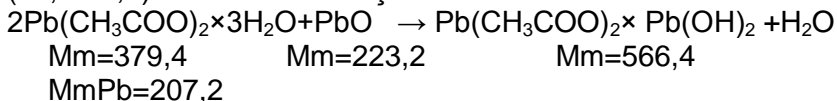
Preparare. Soluția de subacetat bazic de plumb se amestecă în flacon cu apă purificată fiartă și repede se închide. Se prepară la ne-

cesitate. Se livrează în flacoane a câte 100 ml.

Analiza. Soluția de subacetat bazic de plumb (1:10) formează sediment negru cu soluția de sulfura sodică (sau hidrogen sulfurat) și sediment alb cu acidul sulfuric. Prin adăugarea la preparat (1:10) a surplusului de clorură de fier se obține un sediment alb-galben, iar soluția deasupra lui devine roșie-închisă.

Alcătuirea bilanțului material. Vezi tabelul 5.

Din 90g acetat de plumb și 30g oxid de plumb s-au obținut 350g soluție subacetat bazic de plumb cu conținut de plumb metalic 17% (16,7-17,4). De alcătuit bilanțul material.



Tabelul bilanțului material

Tabelul 5

S-a luat		S-a obținut	
Denumirea și cantitatea materiilor prime inițiale, g	Recalcul după Pb, g	Denumirea și cantitatea produsului finit (g) cu conținut de plumb (%)	Recalcul după Pb, g
Oxid de plumb 30,0	27,8	Soluție subacetat bazic de Pb cu conținutul plumbului 17% -350g	59,5
Acetat de plumb 90,0	49,1		
		Pierderile plumbului	17,9
Total	76,9	Total	76,9

Calcul:

1. Cît plumb metalic se conține în 30 g oxid de plumb?

$$223,2 \text{-----} 207,2$$

$$30,0 \text{-----} x \quad x = 27,8 \text{ g de plumb.}$$

2. Cât plumb metalic se conține în 90 g acetat de plumb?

$$379,4 \text{-----} 207,2$$

$$90,0 \text{-----} x \quad x = 49,1 \text{ g de plumb.}$$

3. Ce cantitate de plumb metalic se conține în produsul finit?

17,0----- 100,0

x ----- 350,0

$$x = 350 \times 17/100 = 59,5 \text{ g de plumb.}$$

Calcularea randamentului, consumului și a coeficientului de consum:

$$\text{randamentul } \eta = 59,5/76,9 \times 100\% = 77,37\% .$$

$$\text{consumul tehnologic } \varepsilon = 17,4/76,9 \times 100 = 22,63\%.$$

$$\eta + \varepsilon = 100\%$$

$$\text{coeficientul de consum } K_c = 76,9/59,5 = 1,29.$$

Normele de consum (Nc): pentru oxidul de plumb $30 \times 1,29 = 38,4\text{g}$

pentru acetatul de plumb $90 \times 1,29 = 115,2\text{g}$.

Lucrarea de laborator nr. 3

Tema: Ape aromatice.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor industriale și a particularităților teoretice și practice de formulare, preparare și controlul calității apelor aromatice.

Întrebări teoretice:

1. Definiție, generalități, nomenclatura apelor aromatice.
2. Metode de preparare ale apelor aromatice.
3. Bazele teoretice ale procesului de antrenare cu vapori de apă.
4. Legea lui Dalton.
5. Utilajul folosit la prepararea apelor aromatice.
6. Semne de alterare ale apelor aromatice.
7. Conservarea apelor aromatice.

Bloc-informativ

Apele aromatice sunt soluții apoase de uleiuri volatile, destinate utilizării ca atare sau ca vehicule la prepararea medicamentelor de uz intern.

Apele aromatice (aquae aromaticae) sînt preparate farmaceutice care reprezintă soluții apoase sau alcoolice de uleiuri volatile.

Descriere. Apele aromatice sunt soluții limpezi sau slab opalescente cu mirosul și gustul uleiurilor volatile. Nu trebuie să conțină cloruri, fier, metale grele sau substanțe tensioactive.

În majoritatea cazurilor, apele aromatice servesc ca corectori de miros sau gust ale medicamentelor, mai rar – în scop curativ (apa de mărar, apă de migdale amare, apă de mentă).

În dependența de metoda de preparare se deosebesc ape aromatice obținute:

1. prin antrenare cu vapori de apă și
2. prin dizolvarea uleiurilor volatile pure în apă.

Ca regulă, apele aromatice se prepară în raportul 1:1000 (excepție face uleiul de trandafir - 1:4000), astfel, concentrația uleiurilor volatile în apele aromatice nu depășește 0,1%.

Preparare. În practica industrială de producere apele aromatice se prepară prin antrenare cu vapori de apă. Această metodă necesită un utilaj special. Teoretic, dintr-o parte-masă de produs vegetal se obțin 10 părți-volum de distilat. Apele aromatice se prepară din produs vegetal uscat, mărunțit, sau preventiv îmbibat cu apă sau o soluție alcoolică, pentru ușurarea extracției uleiurilor volatile.

Apele aromatice, preparate prin diferite metode nu sînt identice.

Apele aromatice preparate prin antrenare se deosebesc printr-o compoziție complexă (pe lângă uleiuri volatile mai conțin și alte substanțe care se antrenează cu vaporii de apă și care influențează direct gustul și mirosul apelor aromatice obținute).

Apele aromatice obținute prin dizolvare conțin uleiuri volatile pure.

Pentru sporirea concentrației uleiului volatil în apă aromatică, preparată prin distilare, la fel și pentru stabilizarea preparatului, deseori se adaugă alcool (pînă la 20%), amestecîndul cu distilatul în colector (apa aromatică de migdale amare) sau adăugîndu-l la amestecul cu care se macerează produsul vegetal înainte de antrenare (apa aromatică de coriandru).

Metoda de antrenare cu vapori de apă a uleiurilor volatile se bazează pe **Legea lui Dalton**, conform căreia sistemul format din două lichide nemiscibile, fierbe la o temperatură mai mică, decît temperatura de fierbere al fiecărui lichid al sistemului în parte, iar presiunea sumară a vaporilor amestecului este egală cu suma presiunilor parțiale a vaporilor componentelor. Așa amestecuri se numesc "**sisteme binare**".

Conform legii lui Dalton, $P = P_a + P_u$, în care

P_a - presiunea parțială a apei, P_a ;

P_u - presiunea parțială a uleiului volatil.

Masa componentelor (kg,g) "sistemului binar" se calculează conform formulei:

$$G_a/G_u = M_a \times P_a / M_u \times P_u, \text{ în care}$$

G_a și G_u - masa vaporilor de apă și de ulei volatil (g,kg);

P_a și P_u - presiunea parțială a vaporilor de apă și ulei volatil;

M_a și M_u - masa lor moleculară.

Instalația pentru antrenare cu vapori de apă a produselor vegetale constă din: **generator de vapori, alambic, refrigerent și colector**.

Produsul vegetal uscat cîntărit se trece în alambic, prin care trec vaporii de apă formați în generatorul de vapori. Vaporii de apă extrag și transportă picăturile de ulei eteric în refrigerent, unde se condensează, și de unde ajung în colector.

Prin metoda de antrenare cu vapori de apă se prepară apa aromatică de migdale amare, apa aromatică de coriandru, apa aromatică de mentă.

Sub acțiunea O_2 , razelor solare directe, uleiurile volatile treptat se oxidează, gudronează și capătă miros și gust neplăcut. Pentru asigurarea stabilității apelor aromatice preparate prin antrenare cu va-

pori de apă în componența lor se adaugă pînă la 10% alcool etilic 96%V, în apa aromatică de migdale amare pînă la 20% alcool etilic 96%V (și pentru evitarea volatilizării acidului cianhidric). De asemenea alcoolul etilic sporește solubilitatea unor uleiuri volatile și este și un conservant bun.

Apele aromatice fiind contaminate de microorganisme își pierd calitatea. Semnele de alterare ale apelor aromatice sunt: mirosul și culoarea modificată, apariția flocoanelor, mucegaiurilor, opalescenței.

Conservare, transportare. Apele aromatice se prepară în cantități mici, necesare pentru cel mult 6 luni. Se păstrează în vase din sticlă de capacitate mică, pline, bine închise, la loc răcoros, ferit de lumină.

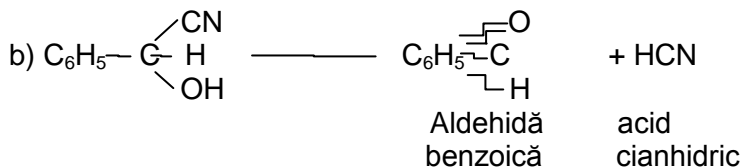
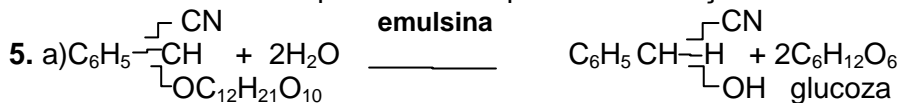
Probleme pentru instruire

1. Indicați uleiul volatil și materia primă din care se prepară apa aromatică de Migdale amare?
2. Prin ce metode se prepară apă aromatică de Migdale amare ?
3. Calculați cantitatea de semințe de Fenicul necesare pentru prepararea a 10 litri de apă aromatică ?
4. Au fost preparate 2 ape aromatice de Mentă: prin metoda de distilare și prin dizolvare. Care dintre ele nu poate fi realizată imediat după preparare și de ce ?
5. Descrieți reacția de descompunere a amigdalinei.
6. S-au obținut 100 g distilat în care se conțin 0,12 % acid cianhidric. Aduceți distilatul pînă la standard (0,1%).

Model de rezolvare

1. Apa aromatică de Migdale amare se obține din sîmburi de Migdale amare, de Persici, Caise, Prune, Vișine, frunze de Laurovișine degresate prin presarea la rece.
2. Apa aromatică de Migdale amare se prepară prin metoda de antrenare cu vapori de apă, din semințe degresate prin presarea la rece, sau prin dizolvarea concentratului alcoolic de apă de Migdale.
3. Apa aromatică de mărar (fenicul) se prepară prin metoda de antrenare cu vapori de apă în raportul 1:30, adică prepararea a 10 litri de apă aromatică necesită 0,33 kg semințe de mărar (fenicul).

4. Apa aromatică de Mentă preparată prin metoda de antrenare cu vapori de apă nu poate fi imediat livrată, deoarece conține o cantitate mare de substanțe balast volatile, care influențează negativ caracterele organoleptice (mirosul, gustul). Pentru înlăturarea lor (prin volatilizare, sedimentare) distilatul se păstrează timp de 2-3 zile într-un vas închis cu un tampon de vată. Apoi se filtrează și se livrează.



6. $X = (\text{Ax}/\text{B}) - \text{C} = (0,12 \times 100 / 0,1) - 100 = 20$ g amestec hidroalcoolic.

Lucrul practic independent

Lucrul practic de efectuat în conformitate cu planul individual.
 Preparați:

1. 50 ml apă aromatică de mentă prin metoda de antrenare cu vapori de apă.
2. 50 ml apă aromatică din mentă prin metoda de dizolvare.
3. 50 ml apă aromatică din semințe de migdale amare.
4. 50 ml apă aromatică din semințe de coriandru.
5. 100 ml apă aromatică de tei.
5. 50 ml apă aromatică de fenicul prin dizolvare.
6. 50 ml apă aromatică de garoafe prin dizolvare.

Soluția se condiționează în flacoane, se etichetează și se prezintă profesorului, împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Schema de producere a apelor aromatice Tabelul 6

Etapele și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Controlul
<u>Ape aromatice preparate prin antrenare</u>			
Pregătirea instalației	Pentru a evita pierderi de vapori și ulei volatil unele conexiuni se ermetizează.	Instalația de laborator pentru prepararea apelor aromatice prin antrenare cu vapori de apă.	Etanșarea branșamentelor detaliilor aparatelor. Presiunea aburilor în generator.
Pregătirea produsului vegetal	<ol style="list-style-type: none">1. Se calculează cantitatea necesară de produs vegetal pentru prepararea volumului dat de apă aromatică.2. Frunzele, semințele de mărar, coriandru se mărunțesc, se macează cu amestec hidroalcoolic.3. Produsul vegetal uscat, cântărit, pus în sac din tifon se așează în alambic deasupra tubului de evacuare a vaporilor și se închide.	Balanțe, greutăți marcate; hîrtie, mojar cu pistil, cilindre cu capacitatea 100 ml.	Generatorul de vapori trebuie încontinuu să se încălzească pe baia de apă.
Antrenare cu vapori de apă	Se petrece pînă cînd se obține volumul necesar de distilat.		De urmărit ca să circule apă rece în refrigerent.
Filtrare	Flaconul cu distilat se închide cu un tampon din vată, se lasă la loc răcoros pe 48-72 ore, apoi se	Flacoane, pîlnii de sticlă, filtre, hîrtie de filtru, creuzete din porțelan, băi de apă, balanțe	Apa aromatică trebuie să fie transparentă, cu miros proaspăt, plăcut. 10 ml de preparat nu tre-

	filtrează prin filtru de hîrtie, în prealabil umectat.	analitice.	buie să dea reacție la metale grele. 20 ml de preparat se vaporizează și se calcinează. Reziduul nu trebuie să depășească 0.005%.
Stanadardizare			Caractere organoleptice. Transparența soluției, densitate, principii active.
Condiționare, ambalare, conservare	În flacoane bine închise, pline, la loc racoros.	Flacoane cu dopuri din masă plastică și filet. Etichete.	
Apele aromatice preparate prin dizolvare			
Pregatirea materiilor prime	Se alcătuieste prescripția pentru prepararea volumului indicat de apă aromatică.	Balanțe de mîna, greutate marcate, mojar cu pistil, micro-pipete.	
Dizolvarea uleiului volatil cu talc în apă	În flacon cu dop rodat la apa purificată sterilă se adaugă uleiul în talc și se amestecă.	flacon (150 ml), pîlnie de sticlă.	Temperatura apei. Timpul agitării.
Condiționare, ambalare, conservare	Ca și apele aromatice preparate prin antrenare		Lichid transparent cu miros caracteristic.

Apa aromatică de Mentă **Aquae Menthae**

Compoziție: 1. Frunze de Mentă 100g
Vapori de apă cantitate necesară pentru a obține 1000ml apă aromatică.

2. Ulei volatil de Mentă cu Talc 1:10
Apă purificată până la 1000 ml.

Descriere: Soluție limpede sau slab opalescentă, cu miros și gust

specific de mentă, cu reacție neutră sau slab acidă.

Întrebuințări. Preparatul se folosește ca aromatizant, carminativ, antiemetic și antispasmodic (atenuând mișcările peristaltice ale stomacului și intestinului) ușor anestezic, slab antiseptic. Se asociază de obicei cu alte componente în preparate de uz intern (soluții, suspensii).

Preparare. Prescripția nr.1, vezi tabelul nr.6, "Ape aromatice preparate prin antrenare cu vapori de apă".

Prescripția nr.2 se prepară conform tehnicii generale din monografia generaă „Ape aromatice”. Măsurarea uleiului volatil de mentă se face în picături (1,0 g = 52 pic), iar triturarea cu talc se realizează într-un mojar. La amestec se adaugă în porțiuni, apa purificată încălzită la 35-40°C și se transvazează cantitativ într-un flacon cu dop rotat de capacitate mai mare. După un repaus de 24 de ore, filtrarea se face printr-un filtru de hârtie plisată de dimensiune corespunzătoare; la nevoie se repetă această operație până se obține o soluție limpede.

Observatii. Uleiul de Mentă obținut prin antrenare din vîrfurile proaspăt înflorite ale plantei *Mentha piperita* (fam. Lamiaceae). Se prezintă sub formă de lichid incolor, slab gălbui sau galben-verzui, cu miros de mentă și gust aromatic, răcoritor.

Conține 4 - 9% g/g esteri, exprimați în acetat de mentil ($C_{12}H_{22}O_2$) și nu mai puțin de 45% g/g mentol liber. Mentolul are tendința de a se separa, la rece, sub forma de cristale. Uleiul de mentă devine vîscos în timpul conservării. Solubilitatea în apă a uleiurilor volatile (inclusiv a celui de mentă) este de 0,30 - 0,50 g%, deci cantitatea luată în lucru - de 1g la 1000g de soluție este în exces. Apa dizolvă numai componentele cu caracter hidrofil, iar hidrocarburile terpenice, prezente în uleiurile volatile în proporții variabile, dependent de natura produsului, fiind insolubile sunt adsorbite de talc și reținute pe filtru. Ca vehicul se folosește apa purificată încălzită la 35-40°C, temperatura la care solubilitatea uleiului volatil în apă este maximă.

Apa purificată trebuie să fie proaspăt preparată și fiartă ca conținutul în gaze dizolvate (oxigen, dioxid de carbon) să fie minim, pentru a nu influența stabilitatea uleiurilor volatile. Din aceleași considerații dacă se folosește ca vehicul apa distilată trebuie să fie proaspăt fiartă și răcită la 35-40°C. Talcul are un rol dublu: de agent de dispersie și de agent de clarificare. Prin triturare cu uleiul volatil crește suprafața de contact, prin dispersarea uleiului în picături foarte fine, mărind astfel viteza de dizolvare, împreună cu hârtia de filtru for-

mează un strat filtrant care reține componentele insolubile din uleiul volatil ajutând astfel la obținerea unei soluții limpezi. Pentru dispersare și clarificare se mai poate folosi pastă de hârtie de filtru sau Kisselgur.

Farmacopeea Română ed.IX interzice folosirea substanțelor tensioactive la prepararea apelor aromatice, metodă indicată de unele farmacopei străine. Prin acest procedeu se obține inițial o soluție concentrată de ulei volatil (respectiv 5%) folosind o cantitate de 10 ori mai mare de polisorbit pentru solubilizare; prin diluarea acesteia de 10 ori cu apă distilată se obțin ape aromatice limpezi cu o concentrație mai mare în ulei volatil (0,5%), care spumifică prin agitare și au un gust neplăcut și un miros modificat.

Conservare, transportare. Apa de Mentă se păstrează în sticle de capacitate mică, complet pline, bine închise, la loc răcoros, ferit de lumină. Se prepară în cantități mici, corespunzător consumului. Soluția invadată de microorganisme sau cu miros modificat nu se mai întrebuințează.

Apa aromatică de Migdale amare **Aquae Amigdalorum amararum**

Compoziție: Pulbere din semințe de Migdale amare - 12 g
Apă purificată - 20 ml
Alcool etilic - q.s.

Descriere. Lichid incolor, transparent cu miros specific de Migdale amare, cu reacție slab acidă. Densitatea nu mai mult de 0,960 g/cm³. Conținutul de alcool etilic 20-22%. Conținutul de acid cianhidric 0,09-0,11% (acidul cianhidric liber nu mai mult de 0,02%).

Întrebuințări: Analgezic, calmant al SNC, antipiretic slab.

Preparare. Pulberea grosioară din șrotul de Migdale amare (12 părți) degresat prin metoda de presare la rece, se usucă la temperatura de cel mult 25°C, se încarcă în alambic, se amestecă cu 20 părți de apă și se lasă pentru 12 ore la temperatura camerei. Amestecul se antrenează cu vaporii de apă. Astfel, glicozida amigdalina, din șrotul de semințe de migdale interacționează cu fermentul emulsina hidrolizează în benzaldehidcianhidrină și glucoza. O parte din benzaldehidcianhidrină se descompune mai departe pînă la aldehidă benzoică și acid cianhidric.

Distilatul se adună într-un colector (în care se află trei părți de alcool etilic 90%), pînă cînd cantitatea totală de lichid atinge 12 părți (~ masa produsului vegetal luat). Apoi se colectează separat încă 3

părți de distilat și în ambele distilate se determină concentrația acidului cianhidric (HCN). Dacă în primul distilat concentrația HCN este mai mare de 0,1% se diluează cu amestec compus dintr-o parte de alcool și 3 părți din distilatul doi, pînă se obține o soluție, cu conținut 0,1% de acid cianhidric.

Apa din Migdale amare poate fi preparată și prin diluarea apei concentrate de migdale amare cu alcool de 4-5°.

Identificare. Conform DAN.

Dozare. 25 ml preparat se diluează cu 100 ml soluție hidroalcoolică de 45%, se adaugă 1ml soluție amoniac concentrat, 2 ml soluție iodura de potasiu și soluția încet se titrează cu soluție 0,1N azotat de argint, agitînd intens pînă la apariția opalescenței galbene ce nu dispăre. 1ml soluție 0,1N azotat de argint corespunde la 0,054 g acid cianhidric, care trebuie să aibă concentrația 0,09-0,11%.

Calitate. Se determină după conținutul acidului cianhidric.

Conservare, transportare. Întrucît, apa de Migdale amare conține acid cianhidric, o substanță foarte toxică, ea trebuie conservată cu precauție (lista B) în recipiente din sticlă orang, bine închise, în loc răcoros, ferit de lumină.

Apă aromatică din semințe de Coriandru

Aquae Coriandri

Compoziție: Semințe de coriandru mărunțite - 10,0g
Alcool etilic 90% - 10,0g
Apă purificată pînă la - 100 ml.

Descriere: Lichid transparent, incolor cu miros specific de coriandru, gust astringent.

Întrebuințări. Corector de gust.

Preparare. 10,0g semințe mărunțite de Coriandru (*Coriandrum sativum*) se macerează cu amestec din 10 ml de alcool de 90% și 100 ml de apă purificată timp de 12 ore. Apoi maceratul se distilează în instalația pentru antrenare pînă se obține 100 ml produs finit.

Identificare. Caracterele organoleptice.

Calitate. Determinarea densității cu ajutorul densimetrului. În caz de necesitate, distilatul se diluează cu amestec hidroalcoolic 10:1, pînă la densitatea 0,950-0,980 g/cm³.

Conservare, transportare. În recipiente complet pline, în loc răcoros.

Apa de mărar
Aqua Foeniculi

Compoziție: Ulei volatil de mărar 0,5g
Talc 5,0g
Apă purificată sterilă până la 500 ml.

Preparare. vezi tabelul Nr. 6.

Întrebuințări. Carminativ.

Calitate. Caractere organoleptice. Verificarea gradului de puritate, masei pe recipient sau a volumului.

Conservare, transportare: În vase pline, bine închise, la loc răcoros.

Apa aromatică de tei
Aqua Tiliae

Se prepară numai prin metoda de antrenare cu vapori de apă a uleiului volatil din florile de tei.

Compoziție: Flori de tei 100 g
Alcool etilic 90% 100 g
Apă purificată până la 1000 ml

Produsul vegetal uscat, mărunțit astfel încât să treacă prin sita nr. IV se umectează cu un amestec format din părți egale de apă și alcool (la 100,0g produs se folosesc 100,0g apă și 100,0g alcool etilic) se lasă la macerat în vas închis timp de 12 ore, apoi se supune antrenării cu vapori de apă până se obțin 1000ml apă de tei.

Descriere. Lichid incolor cu miros de flori de tei ($\rho=0,978-0,988$ g/cm³).

Întrebuințări. Intern. Posedă acțiune antiinflamatoare în afecțiuni bronșice acute și cronice, diaforetică în răceli, angine și faringite sau acțiunea calmantă în stare de nervozitate. Se poate folosi și extern sub formă de gargarisme sau spălături pentru acțiunea antiinflamatoare.

Preparare. Prepararea prin antrenare cu vapori de apă este de domeniul industriei. Florile de tei conțin cantități foarte mici de ulei volatil (0,038 g%) din această cauză se recomandă prepararea apei aromatice numai prin metoda distilării, în florile de tei se mai găsește un alcool alifatic sesquiterpenic - farnesolul - foarte greu solubil în apă. Se utilizează flori de tei fără bractee, conservate în condiții corespunzătoare. Ele se mărunțesc în prealabil pentru ca vaporii de apă să poată antrena mai ușor principiile volatile și se macerează un timp variabil (6-12 ore) cu amestec de apă și alcool, pentru țesutul

vegetal să se înmoaie favorizând o mai ușoară extracție a principiilor active.

Antrenarea cu vapori de apă trebuie astfel condusă încât producerea vaporilor de apă să fie continuă și moderată, iar răcirea refrigerentului puternică, pentru a asigura o condensare rapidă a vaporilor, ca să nu rezulte pierderi. Încălzirea puternică duce la o distilare rapidă, ceea ce face ca vaporii să se încarce cu o cantitate mică de ulei volatil și în plus, forța elastică mărită a vaporilor poate împinge produsul vegetal în refrigerent, înfundându-l.

Conservare. Se păstrează în vase din sticlă bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros. Are conservare limitată de aceea, se prepară în cantități mici. Apele mai concentrate – având ca vehicul un amestec hidroalcoolic se păstrează un timp mai îndelungat în flacoanele originale, închise ermetic.

Apă aromatică de Roiniță

Aqua Melissae

Compoziție:

Ulei volatil de Roiniță 1,0g

Talc 10,0 g

Apă purificată până la 1000 ml.

Descriere. Soluție limpede sau slab opalescentă, cu miros și gust specific de melisă, cu reacție neutră sau slab acidă.

Întrebuintări. Apa de melisă are proprietăți carminative și diaforetice. Asociată cu alte ape aromatice (de mentă, scorțișoară, coriandru) acționează ca stimulent digestiv.

Preparare. Se prepară la fel ca și apa de mentă, folosind ulei de melisă.

Observații. Uleiul volatil de Roiniță se obține prin distilare din frunzele și vârfurile înflorite ale plantei *Melissa officinalis* (fam. Lamiaceae). Este un ulei de culoare galbenă, cu miros și gust asemănător celui de lămâie, conținând o mare proporție de citral (C_{10}, H_{16}, O) care-i imprimă acțiune diaforetică.

Conservare. Asemănător apei de mentă.

Lucrarea de laborator nr.4

Tema: Siropuri

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor și particularităților industriale de formulare, preparare și controlul calității siropurilor.

Întrebări teoretice

1. Siropuri. Noțiuni. Clasificare. Nomenclatura.
2. Metode de preparare a siropurilor.
3. Semne de alterare ale siropurilor.
4. Controlul calității siropurilor.
5. Conservare, transportare siropuri.

Bloc informativ

Siropurile sunt preparate farmaceutice lichide cu conținut sporit de zahăr, cu consistență vâscoasă, destinate pentru administrarea internă (F.R.X).

Reprezintă soluții vâscoase, limpezi, cu gust dulce, în care cantitatea de substanță uscată dizolvată depășește cantitatea de solvent ($\rho=1,18-1,37$).

Deși forme farmaceutice tradiționale, siropurile sunt și azi frecvent folosite datorită avantajelor pe care le prezintă:

- prin concentrația mare de zahăr pe care o au, permit conservarea substanței medicamentoase în timp și au valoare nutritivă;
- pot masca gustul neplăcut (amar, sărat, acru) al unor substanțe medicamentoase.

În funcție de **destinația** lor și compoziție, siropurile se clasifică în:

- siropuri corectoare de gust și miros, numite edulcorante și aromatizante, pentru corijarea gustului neplăcut al unor medicamente, și
- siropuri medicamentoase cu acțiune terapeutică (siropuri cu vitamine, siropuri cu conținut de antibiotice, siropuri cu conținut de antitusive, ș.a.).

La siropurie edulcorante se referă: siropul simplu de zahăr și siropurile obținute din fructe (vișine, zmeură). Siropurile din fructe se prepară și în industria alimentară. Ele servesc ca excipient la prepararea siropurilor medicamentoase.

Siropurile medicamentoase reprezintă grupul principal de medicamente lichide destinate copiilor, cu acțiune expectorantă, emolientă la tratarea bronșitelor, tusei convulsive (pertusina, siropul de nalbă mare, siropul din rădăcină de lemn dulce); cu acțiune slab purgativ

(siropul din revent, siropul din rădăcina de lemn dulce); cu acțiune antianemică (siropul din aloe cu fier); la tratarea hipo- și avitaminozelor vitaminei C (sirop de măceș).

După modul de preparare se deosebesc:

- siropuri preparate prin adăugarea substanțelor medicamentoase (tincturi, extracte) la siropul simplu de zahăr și

- siropuri obținute prin dizolvarea zahărului în soluțiile apoase ale substanțelor medicamentoase, soluții extractive ș.a.

La prepararea siropurilor se folosește zahăr-rafinad care conține 98-99% zaharoză, obținut din diferite materii prime: sfecla de zahăr, cartofi (amidon), trestie de zahăr ș.a.

Zaharoza este un dizaharid, fiecare moleculă a căruia, în urma unei reacții hidrolizează într-o moleculă de glucoza și una de fructoză. Reacția de hidroliză a zaharozei se numește **invertire**. Soluțiile de zahăr Invertit mai des decât soluțiile de zaharoză, sunt supuse unor modificări, mai ales fermentării. După invertirea zahărului, siropul devine mai dulce (datorită fructozei, tot ea poate provoca caramelizarea și culoare închisă a siropurilor).

Preparare. Conform F.R.X, siropurile se prepară prin dispersarea substanțelor active sau a extractelor vegetale în soluții concentrate de zahăr sau în siropul simplu și completarea la masa prevăzută (m/m).

Se pot folosi substanțe auxiliare: agenți pentru corectarea gustului, mirosului, pentru creșterea vâscozității (alginatul de sodiu, metilceluloza, guma arabică, traghacantul), conservanți antimicrobieni.

Dacă este necesar, siropurile se prepară prin încălzire și se filtrează imediat în recipiente uscate, de capacitate mică.

Dizolvarea zahărului la rece se aplică în cazurile în care căldura este nefavorabilă substanțelor aflate în vehicul (tinctura de flori de portocală sau coji de portocală, hipofosfați, soluție extractivă de nalbă mare, etc).

Prepararea siropurilor la rece prezintă avantajul că exclude alterarea principiilor active termolabile și împiedică descompunerea parțială a zahărului provocată de căldură. Dezavantajul metodei se referă la faptul că siropurile obținute nu sunt totdeauna limpezi; aspectul opalescent poate fi accentuat de calitatea zahărului folosit și în cazul când vehiculul este o soluție extractivă vegetală, de substanțele balast de natură albuminoidă care nu se pot îndepărta fără intervenția căldurii. Alt dezavantaj este timpul care-l necesită operațiile de dizol-

vare și filtrare.

Prepararea la rece folosește trei metode mai importante: metoda „per descensum”, dizolvarea prin percolare și dizolvarea prin agitare (pentru cantități mai mici de 2 kg).

Metoda “per descensum” (dizolvare circulantă)

Zahărul cîntărit se introduce într-un săculeț de tifon și se suspendă tangent la suprafața vehiculului. În contact cu solventul, zahărul se dizolvă și formează o soluție saturată, cu densitate mai mare, care cade la fundul vasului și deplasează alte straturi de solvent spre suprafață. Astfel, se va dizolva tot zahărul. Industria aplică o variantă a acestei metode folosind aparate numite zaharolizoare.

Dizolvare prin percolare

Într-un percolator de formă cilindro-conică se introduce un strat de vată ca strat filtrant, apoi zahărul cristalizat așezat uniform. Apa sau vehiculul prescris, se trece repede prin coloana de zahăr din percolator și lichidul obținut se readuce în percolator. Reglarea robinetului de scurgere se face în așa fel încât debitul de scurgere să fie convenabil și să se asigure dizolvarea întregii cantități de zahăr în vehicul.

Preparare la cald

Se folosesc vase din cupru cositorite, din oțel inoxidabil, patentule sau capsule de porțelan. Cu toate dezavantajele prezente (hidroliza, invertirea, caramelizarea zaharozei când temperatura este prea ridicată) este o metodă avantajoasă din mai multe puncte de vedere. Atât dizolvarea cât și filtrarea siropului decurg mult mai repede, scurând timpul de preparare, evitându-se contaminarea cu microorganisme. Are loc coagularea substanțelor albuminoide care sunt îndepărtate prin filtrare. Se obțin astfel siropuri mai clare și mai puțin fermentescibile. Dizolvarea zahărului la cald se face prin aducerea zahărului și a vehiculului într-un vas tarat și încălzirea amestecului pe baie de apă sau pe foc direct, până când tot zahărul se dizolvă.

Înainte de încălzire se recomandă umectarea totală a zahărului, încălzirea trebuie să se facă la foc moderat pentru a evita caramelizarea; pe tot parcursul operației de dizolvare este necesară o agitare continuă. După dizolvarea zahărului, siropul se aduce la concentrația cerută.

În cazul când siropul rezultat este mai diluat, se concentrează prin

încălzire cu scopul de a evapora excesul de apă, iar când este mai concentrat acesta se diluiază cu apă fiartă până la concentrația dorită. Completarea cu apă se face înainte de filtrare. Clarificarea siropurilor se efectuează imediat după preparare sau la un interval de câteva ore sau zile, în cazul siropurilor care conțin sucuri sau extracte vegetale. Clarificarea se poate efectua cu ajutorul pastei de hârtie de filtru (1g hârtie pentru 1kg sirop), cu ajutorul cărbunelui activ (2-5 g%) când se realizează și decolorarea siropurilor sau pe cale biochimică.

Imediat după preparare, siropul se filtrează în flacoane uscate, sterile.

Siropurile pot fi colorate și aromatizate cu substanțe aprobate de Ministerul Sănătății.

Descriere. Siropurile sunt soluții limpezi sau slab opalescente având gustul, mirosul și culoarea caracteristice componentelor. Nu trebuie să prezinte miros străin, datorită unor alterări. Concentrația în zahăr a siropurilor se apreciază prin determinarea densității și a indicelui de refracție. F.R. X prevede un tabel cu relația dintre concentrația soluțiilor de zahăr, densitatea relativă și indicele de refracție la 20°C (pag.1257). Pentru determinarea conținutului în zahăr se mai pot folosi metode polarimetrice sau volumetrice.

Controlul calității siropurilor, conform F.R.X. Prevede determinarea: aspect, densitate relativă, indice de refracție, masa totală pe recipient și a conținutului în substanță activă (dozare), cu precizarea limitelor în care acestea pot varia:

a) Densitate relativă. Determinarea densității relative, în funcție de precizia necesară, se efectuează cu densimetre, cu balanța Mohr-Westphal sau cu picnometre. În cazul determinării densității relative cu densimetrul, proba de analizat se introduce într-un cilindru de sticlă și se determină informativ densitatea cu un densimetru explorator (0,6 – 1,6), apoi se introduce densimetrul corespunzător. Densimetrul trebuie astfel introdus încît să nu se atingă peretele sau fundul cilindrului de sticlă. Se citește pe scara densimetrului valoarea care corespunde gradației situate în planul suprafeței lichidului. Determinarea se efectuează la temperatura de 20°C. Densitatea relativă a unei substanțe este raportul dintre masa unui volum din acea substanță la 20°C și masa unui volum egal de apă la 20°C.

b) Indice de refracție. Cîteva picături din lichidul de analizat se aduc între prismele refractometrului. În cîmpul vizual al ocularului se observă două zone, delimitate între ele: una luminoasă și cealaltă

întunecată. Limita dintre zona luminoasă și cea întunecată se aduce exact la punctul de încrucișare al firelor reticulare. Pe scala aparatului se citește direct valoarea indicelui de refracție. Prin indice de refracție față de aer se înțelege raportul dintre viteza luminii în aer cu viteza luminii în proba de analizat.

c) Masa totală pe recipient. Se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abateri procentuale, după cum urmează: pînă la 25g $\pm 5\%$; 25g pînă la 50 g $\pm 3\%$; 50 g pînă la 500 g $\pm 2\%$.

d) Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abateri după cum urmează: pînă la 0,1% $\pm 7,5\%$; 0,1 pînă la 0,5% $\pm 5\%$; 0,5% și mai mult $\pm 3\%$.

Conservare. În recipiente cu o capacitate de cel mult 1000 ml, complet umplute, bine închise, care asigură stabilitatea pe durata termenului de valabilitate, la 8-15°C și, dacă este necesar, ferit de lumină.

Conservanții se aduc în sirop prin dizolvare într-o mică cantitate de alcool, după care se amestecă cu siropul. Aducerea siropului în flacoane se face după răcire pentru a împiedica condensarea apei pe pereții sticlei, în caz contrar apa condensată ar duce la realizarea unui strat de sirop diluat la suprafață, în care se pot dezvolta mucegaiuri. Se recomandă ca pe perioada depozitării, vasele din sticlă cu sirop să se agite din timp în timp.

Siropurile au o conservare limitată întrucât, în timp, poate avea loc hidroliza zahărului, iar monozaharidele rezultate sunt fermentescibile, se pot oxida cu formare de acizi, etc. Siropurile cu aspect, miros sau pH modificat nu se mai folosesc.

Conținutul de zahăr în siropuri 60-65% generează o presiune osmotică foarte mare, care rapid deshidratează celulele microbiene. Concentrația standardă a zahărului în siropul simplu de zahăr constituie 60-64% (masă). În procesul de stocare, în siropurile cu concentrația zahărului mai mare de 66%, la temperaturi joase, se observă recristalizarea zahărului, în siropurile cu concentrația zahărului mai mică de 60% se observă procese de fermentație.

La siropurile cu o concentrație în zahăr mai mică decît cea prevăzută la siropul simplu, se adaugă 1,5% amestec de p-hidroxibenzoat de metil și n-propil, în proporție de 9:1 sau alți conservanți antimicrobieni potriviți. Pe etichetă trebuie să se menționeze conservantul

antimicrobian adăugat. Unii autori admit adăugarea în compoziția siropurilor a alcoolului etilic.

Întrebări. Se utilizează în general ca edulcoranți și aromatanți, dar pot conține și substanțe medicamentoase când se folosesc ca atare (sirop de nalbă mare, sirop de rădăcină de lemn dulce, etc). *Siropurile pentru diabetici nu conțin zahăr.* Ele conțin un îndulcitor sintetic dizolvat într-o soluție vâscoasă asemănătoare ca consistența siropurilor cu zahăr (ex. zaharina, aspartamul, sorbitolul ș.a). Zaharina sodică este mai dulce decât zaharoza de 300-500 ori. La soluția de 70% de sorbitol caracterele organoleptice, densitatea sunt identice cu ale siropului simplu de zahăr.

Observații. Preparatele extractive cu conținut de alcool etilic (tincturile, extractele dense, uscate) și substanțele medicamentoase solubile în apă, la dizolvarea lor în siropul de zahăr nu influențează semnificativ concentrația zahărului, deaceia astfel de siropuri se prepară fără conservanți. Iar extractele dense (cu conținut de 20-25% umiditate) micșorează esențial concentrația zahărului în siropul simplu de zahăr, ele necesită adăugarea de conservanți.

Probleme pentru instruire

1. Explicați cum se modifică calitatea siropurilor la amestecarea lor cu extractele dense?
2. Explicați condițiile de conservare și întreținere a siropului simplu de zahăr cu concentrația zahărului 55% și densitatea mai mică de 1,301?
3. Explicați condițiile de stocare a siropului simplu de zahăr, dacă a avut loc recristalizarea zahărului și concentrația lui a scăzut pînă la 58% ?
4. Cum se va reflecta nerespectarea regimului de temperatură asupra proprietăților siropului de zahăr?
5. Indicați concentrația minimă admisibilă de zahăr în siropuri și care conservanți se recomandă pentru siropuri?

Model de rezolvare

1. Extractele dense conțin pînă la 25% apă – de aceea introducerea lor în siropul de zahăr duce la micșorarea concentrației zahărului și începe procesul fermentării (contaminarea cu microorganisme). Astfel la prepararea siropului de rădăcină de lemn dulce introducînd 4 părți de extract dens după greutate obținem concentrația zahărului în sirop de numai 55,04%.

Schema procesului de preparare a siropului simplu de zahăr
Tabelul 7

Etapele și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Control
Pregătirea materialelor necesare	Se alcătuieste prescrierea de lucru pentru prepararea cantității date de sirop simplu de zahăr. Zahărul rafinat se aduce într-o ceașcă de porțelan tarată. Se masoară apă și cu ½ cantitatea din apă prescrisă se umectează zahărul. Se lasă pe 15-20 min.	balanțe de mână tehnice, greutate marcate. Cilindre gradate. Cești de porțelan.	
Fierberea	La bucățile de zahăr dezintegrate se adugă restul apei și se încălzește pînă la fierbere. Spuma formata se înlătură. Timpul fierberii – 3-5 min.	Reșouri electrice, termometre, lingurițe de porțelan	Încalzire lentă și atentă pentru preîntîmpinarea caramelizării. Controlul temperaturii de fierbere a siropului 105°C
Răcirea siropului și controlul concentrației zahărului	După determinarea concentrației zahărului, siropul se aduce la normă standardă, prin adugarea zahărului sau prin diluarea cu apă.	Refractometru (zaharimetru)	Verificarea masei siropului.
Fierberea repetată	Siropul se fierbe timp de 1-2 min.		

siropului			
Strecurare	Siropul fierbinte se strecoară prin 3 straturi de tifon în flacon tarat. Se determină masa siropului.	Pîlnii de sticlă, tifon, țesături. Flacoane cu capacitatea 50 -100ml.	Control vizual al siropului.
Standardizare	<p>1.Determinarea indicelui de refracție a siropului de zahăr.</p> <p>2. Determinarea densității siropului de zahăr.</p> <p>3. Reacția mediului</p> <p>4.Culoarea: Colorarea siropului de zahăr nu trebuie sa fie mai intensa decit culoarea etalonului nr 5a.</p> <p>5. Prezența melasei de amidon. Se amestecă volume egale de alcool și sirop</p> <p>6.Prezența zahărului invertit, 3ml sirop de zahăr se amesteca cu 2ml reactiv Feling</p> <p>7.Prezența sărurilor: 5 ml sirop se amestecă cu 45 ml de apă și se verifică la sulfați, cloruri, săruri de metale grele.</p>	<p>Refractometru hîrtie de filtru, apă distilată, tifon.</p> <p>Areometru cilindru de masurat,hîrtie de filtru.</p> <p>Indicator universal de hîrtie. Eprubete.</p> <p>Alcool de 90%</p> <p>Reactivul lui Feling, Eprubete.</p> <p>Eprubete, reactive.</p>	<p>Indice de refracție 1,451-1,454</p> <p>Densitatea siropului 1,301- 1,313 pH = 7,0-7,2</p> <p>Etalonul nr 5a.</p> <p>Nu trebuie sa apară nici sediment,nici opalescență.</p> <p>Amestecul nu trebuie sa formeze sediment de culoare roșie. Se admite colorația verde.</p> <p>Conform DAN</p>
Condiționare,	Flacoanele us-		Control vizual.

ambalare, conservare	cate, pline, bine închise se pas- trează în loc ra- coros, ferit de lu- mină.		
---------------------------------	---	--	--

Calcul: în 100 părți de sirop de zahăr ----- 64 părți zahăr
(după masă) (după masă)
în 86 p.----- x x = 55,04 părți.

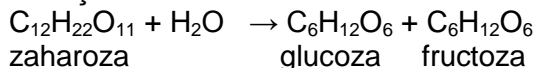
În acest caz ca conservant se folosește alcoolul etilic 90%.

2. Siropul simplu de zahăr cu densitatea sub 1,301 și concentrația zahărului 55% nu poate fi conservat, deoarece este expus riscului de contaminare cu microorganisme. Siropul trebuie adus pînă la concentrația standardă a zahărului - 64% prin adăugarea de zahăr rafinat (la 36 părți (g) sirop de 55% se adaugă 9 părți (g) de zahăr). Se verifică calitatea conform DAN. Siropul, cu concentrația zahărului 55% poate fi utilizat la prepararea siropurilor medicamentoase numai prin adaugare de conservanți.

3. Siropul recristalizat trebuie atent încălzit pînă la dizolvarea deplină a zahărului și se verifică calitatea conform DAN și regimul de conservare al siropului simplu de zahăr.

4. Incălcarea regimului de temperatură la fierberea siropului simplu de zahăr duce la obținerea zahărului invertit și la caramelizare.

Reacția de hidroliză a zaharozei se numește invertire.



5. La siropurile medicamentoase cu concentrația zahărului sub 55% se adaugă conservanți - alcool etilic, acid sorbic, benzoat de sodiu, acid benzoic ș.a.

Schema preparării siropurilor cu extracte dense și uscate

Tabelul 8

Etapale procesului tehnologic	Descierea operației	Materiale necesare	Controlul
Pregătirea materiiilor prime	Se alcătuieste prescripția de lu- cru pentru pre- pararea cantității de sirop: a) sirop de rădă-	DAN	

	<p>cină de Nalbă mare.</p> <p>b) sirop de rădăcină de lemn dulce.</p> <p>c) sirop de zmeură sau vișine.</p> <p>Se cîntărește cantitatea calculată de sirop de zahăr standard într-o ceașcă de porțelan tarată.</p> <p>Se cîntărește cantitatea necesară de extract de rădăcină de nalba mare sau extract dens de rădăcină de lemn dulce, extract de vișine, de zmeură. Se măsoară cantitatea necesară de alcool 90%.</p>	<p>Balanțe de mîină și tehnice, greutăți marcate, cilindri građați densimetre, refractometru</p> <p>Alcool 90%</p>	<p>Densitatea siropului de zahăr 1,301- 1,313.</p> <p>Indicele de refracție 1,451 – 1,454.</p> <p>Densitatea alcoolului 90% 0,82926 la 20°C.</p>
<p>Prepararea siropului medicamentos</p>	<p>1.Extractul uscat de rădăcină de nalbă mare se presoară uniform în strat subțire pe suprafața siropului de zahăr în ceașca de porțelan, se lasă pentru 15-20 min. Amestecul se încălzește pe baia de apă amestecînd pînă la dizolvarea deplină a extractului.</p> <p>2. La siropul de zahăr prealabil</p>	<p>Baia de apă, reșou electric, lingurița de porțelan</p>	<p>Extractul uscat pe suprafața siropului medicamentos de zahăr trebuie să se coloreze uniform în culoare închisă.</p> <p>Siropul gata trebuie sa fie colorat uniform și să</p>

	<p>încălzit se adaugă extract dens de rădăcină de lemn dulce. Se amestecă pînă la dizolvarea deplină a extractului după răcire se adaugă alcool 90%.</p> <p>3. În siropul de zahăr se dizolvă bromura de potasiu. Apoi se adaugă amestecul format din extract fluid de cimbru și alcool 96%. Se amestecă timp de 15 min și se lasă pe 24 ore după care lichidul se filtrează prin 3 straturi de tifon și se toarnă în flacoane</p> <p>4. Mai întii de toate se dizolvă 1, 25,0g de extract uscat de revent în amestecul format din 2,0g de alcool de 90% și 3,0g de apă de mărar. Soluția se filtrează prin filtru umectat cu apă-solutia filtrata se adaugă la 95,0g de sirop simplu de zahăr se amestecă și se ferbe.</p> <p>5.Extractele uscate (de vișine sau zmeura) se adaugă la siropul de</p>		<p>fie transparent.</p> <p>Dacă în sirop este extract nedizolvat, amestecul se încălzește pe baia de apă.</p>
--	---	--	---

	zahăr încălzit, se amestecă pînă la dizolvare.		
Standardizare			
Identificare:		Eprubete	Soluția trebuie să devină galbenă.
1)sirop de nalbă mare	La 1ml preparat se adaugă 1 picătură soluție de oxid de fier.		
2)sirop de radacină de lemn dulce	1 ml preparat cu apă pînă la 100 ml si se agită puternic.		Spuma nu trebuie să dispară timp de 1 oră.
3)pertusina			Lichid brun-închis cu miros specific. Filtratul trebuie să fie incolor.
4) sirop de vișine sau zmeură	2ml sirop se aduce pînă la 10ml cu apă și se amestecă cu cărbune activat. Se filtrează. Se acidulează, se adaugă 2 picături soluție de amidon și cu picătura soluție 0,01% de iod.		
5)sirop de revent	1ml preparat se dizolvă în 10 ml apă se adaugă 1-2 picături soluție de amoniac. Se încălzește (reacția la reoantrace-nozide).		Soluția devine de culoare roșie - vișinie.
Determinarea densității	Siropul se trece în cilindru și se măsoară densitatea la 20°C.	Densimetru, termometru, cilindri građați	1) 1,322- 1,327; 2) 1,290 -1,310; 3) 1,220 – 1,344; 4) 1,305 – 1,330; 5) 1,310 - 1,344.
Condiționare, ambalare, conservare	Siropul se toarnă în flacoane uscate.	Flacoane. Eticheta "De păstrat la loc racoros"	Flacon plin și bine închis.

Lucrul practic independent

Lucrul practic trebuie efectuat în conformitate cu planul individual.

Preparați:

1. 100,0g sirop simplu de zahăr.
2. 100,0g sirop de Nalbă mare.
3. 100,0g sirop de rădăcină de Lemn dulce.
4. 100,0g Pertusină.
5. 100,0g sirop de Revent.
6. 100,0g sirop de Vișine (zmeură).

Produsul finit condiționat în flacoane, etichetate se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Siropul simplu de zahăr (Sirupus simplex)

Compoziția:

Zahăr rafinad - 64,0g

Apă purificată cantitate necesară pînă la 100 g.

Descriere. Lichid vîscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce.

Preparare. Zahărul se dizolvă, prin încălzire în apă, se fierbe timp de 1-2 min, ajitînd continuu, se completează cu apă încălzită la aproximativ 70°C la 100 g și se filtrează ferbinte. Siropul simplu de zahăr trebuie să corespundă prevederilor de la « Syrupi », F.R.X, și următoarelor prevederi : conține cel puțin 97,0% și cel mult 103,0% zahăr față de valoarea declarată.

Calitate. Vezi tabelul 7.

Întrebuintări. Edulcorant la prepararea siropurilor.

Sirop de nalba mare (Sirupus Althaeae)

Compoziție: Extract de rădăcină de altea uscat – 2,0g

Sirop simplu de zahăr - 98,0g.

Descriere. Lichid transparent, de culoare galben deschisă, vîscos, cu miros slab specific, cu gust dulce.

Preparare. Calitate. Vezi tabelul 8.

Întrebuintări. Expectorant, ca parte componentă în mixturi.

Siroop de rădăcină de lemn dulce

Sirupus Glycyrrhizae

Compoziție :

Extract de rădăcină de lemn dulce.dens	- 4,0g
Siroop simplu de zahăr	- 86,0g
Alcool etilic 90%	- 10,0g

Descriere. Lichid incolor, de culoare galben-brună, cu miros și gust specific. Densitatea 1,290 -1,310 g/cm³.

Preparare. Calitate. Vezi tabelul 8.

Observații: Siropul din rădăcină de lemn dulce nu trebuie amestecat cu lichide care au mediul acid.

Întrebuințări. Expectorant și slab purgativ.

Pertusină

Pertussinum

Compoziție:

Extract fluid de cimbru	- 12,0g
Bromura de potasiu	- 1,0g
Siroop de zahăr	- 82,0g
Alcool 96%	- 5,0g.

Descriere. Lichid limpede, brun-închis, cu miros specific, aromat și gust dulce.

Preparare. În reactor emailat se încarcă 82,0g de sirop simplu de zahăr, 1,0g bromură de potasiu și se amestecă până la dizolvare. Apoi se adaugă 12,0g de extract fluid de cimbru, 5,0g de alcool etilic 96%V și din nou se amestecă. Se lasă pentru sedimentare 24 ore cu capacul bine închis. Soluția se filtrează printr-un filtru format din trei straturi de tifon. Vezi tab. 8.

Calitate. Aspect, densitate relativă (1,05-1,45 g/cm³), indice de refracție, conținutul de alcool 9,5%±1,5, metale grele, dozare.

Întrebuințări. Intern. Expectorant și emolient în practica pediatrică.

Siroop de revent

Sirupus Rheii

Compoziție:

Extract de revent uscat	- 1,25g
Apă de mărar	- 3,0g
Siroop simplu de zahăr	- 94,0g
Alcool 90 %	- 2,0g.

Descriere. Lichid limpede, roșu-brun, cu miros și gust specific, se amestecă cu apa, alcoolul etilic. Densitatea 1,310-1,340 g/cm³.

Preparare. Calitate. Vezi tabelul 8.

Întrebuințări. În practica pediatrică ca slab purgativ.

Sirop de vișine

Sirupus Cerasi

Compoziție: Extract de vișine - 4,0g
Sirop simplu de zahăr - 96,0g.

Descriere. Lichid limpede, vișiniu-închis, vâscos, cu miros plăcut de vișine și cu gust dulce-acriu.

Preparare. Calitate. Vezi tabelul 8.

Întrebuintări: Edulcorant.

Sirop de zmeură

Sirupus Rubi ideae

Compoziție: Extract de zmeură - 4,0g
Sirop simplu de zahăr - 96,0g.

Descriere. Lichid limpede, roșu-deschis, cu miros plăcut de zmeură și cu gust dulce-acriu.

Preparare. Calitate. Vezi tabelul 8.

Întrebuintări: Edulcorant la prepararea siropurilor curative.

Lucrarea de laborator nr. 5

Tema: Soluții farmaceutice cu solvenți neapoși. Soluții alcoolice.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare ale soluțiilor cu solvenți neapoși și a celor hidroalcoolice.

Întrebări teoretice

1. Solvenți. Solvenți neapoși. Soluții alcoolice. Generalități.
2. Cerințele înaintate către solvenții neapoși.
3. Particularitățile preparării soluțiilor hidroalcoolice
4. Etapele procesului tehnologic de preparare a soluțiilor neapoase.
5. Determinarea conținutului de alcool absolut în soluții.

Bloc informativ

Substanțele medicamentoase constituie principalele componente ale soluțiilor, deoarece asigură efectul terapeutic. Proprietatea lor de bază este de a se dizolva în solventul selectat.

Solvenții pot fi: apoși, neapoși și solvenți combinați. Solvenții polari (apa, etanolul, glicerolul), dizolvă substanțele polare formate din atomi individuali, grupe de atomi sau molecule cu asimetrie electrică, care prezintă diferențe de potențial și solvenții nepolari (uleiuri vegetale, uleiuri minerale, benzenul), care dizolvă substanțele nepolare din atomii și grupurile de atomi ce nu posedă forțe de echilibru reciproc.

Pentru a explica fenomenele de bază care au loc la dizolvare, se folosesc constantele dielectrice și momentul dipol. Prima este o valoare a polarității unei molecule și explică real solubilitatea substanțelor (solubilitatea mare a compușilor ionizabili în solvenți cu constanta dielectrică mare și solubilitatea scăzută în solvenți cu constantă dielectrică scăzută). Moleculele ce formează dipoli puternici cu centri încărcăți pozitiv și negativ bine delimitați au și o constantă dielectrică mare: la apă constanta dielectrică = 80, la glicerol = 56, la etanol = 26. Dintre acești solvenți, apa va dizolva foarte bine substanțele polare, mai puțin - glicerolul, iar - alcoolul va dizolva atât substanțe polare, cât și unele nepolare, dar în raporturi diferite, în funcție de polaritatea lor.

Din cele expuse, rezultă necesitatea cunoașterii constantei dielectrice, atât a substanței, cât și a solventului. Acesta se selectează în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și calea de administrare a soluției.

În practica farmaceutică se întâlnesc frecvent soluții medicamentose cu solvenți anhidri pentru uz extern, pentru avantajele: există un număr mare de substanțe insolubile în apă; asigură o stabilitate de lungă durată a substanțelor active; acești solvenți nu sunt medii bune pentru dezvoltarea microorganismelor, deci nu necesită conservanți; asigură acțiunea prelungită la locul de aplicare; soluțiile apoase au și acțiune emolientă, sunt ușor suportate de mucoase și tegumente. La solvenții neapoși se referă: uleiurile grase de natură vegetală (ulei de floarea soarelui, ulei de ricin), uleiuri de natură animală (ulei de pește), polietilenglicoli lichizi, siliconii, uleiurile minerale (ulei de parafină).

Din punct de vedere chimic, solvenții neapoși pot fi clasati în câteva grupuri: uleiuri vegetale, alcoolii, eteri și esteri (simplici și compuși), amide, dioxani și dioxolani, sulfoxizi și sulfoni.

În practica farmaceutică cei mai utilizați solvenți anhidri sunt: uleiurile vegetale și glicerolul.

Solvenții trebuie să corespundă anumitor cerințe: să dizolve un număr cât mai mare de substanțe (universalitate), să fie inerți din punct de vedere chimic și farmacologic, să posede stabilitate microbiologică, să fie ieftini și ușor de găsit, să posede caractere organoleptice satisfăcătoare, să nu fie volatili, inflamabili, explozibili. Afirmatia cunoscută "Similia similibus solventur" explică, că un solvent select în varianta ideală, dizolvă substanțele cu structura chimică asemănătoare lui (!).

Uleiuri de natură vegetală. Uleiul de floarea soarelui este miscibil în orice proporție cu cloroformul, benzina, eterul, greu solubil în alcool și insolubil în apă. Se obține prin presarea la rece și centrifugare din semințele fără pericarp ale plantei *Helianthus annuus*. Este un lichid uleios, limpede la temperatură de peste 15°C, cu ușoară opalescență la temperatură sub 15° care trebuie să dispară prin încălzire la 40°C, de culoare galben-aurie, cu miros slab caracteristic. Compoziție chimică: uleiul de floarea soarelui conține gliceride ale acizilor grași nesaturați, oleic 33 - 35g% și linoleic 55 - 65g%, care au stabilitate redusă; gliceride ale acizilor grași saturați, stearic și palmitic 6 g%; acizi grași liberi sau sub formă de esteri, fitosterine, ceruri – fosfatide, coloranți, proteine, vitamine.

Uleiul de floarea soarelui pentru uz farmaceutic trebuie să aibă indicele de aciditate de cel mult 3, ceea ce corespunde la 1,5g% acid oleic; indicele de iod 119 -136; indicele de peroxid cel mult 10; indicele de saponificare 185 - 196. Uleiul de floarea soarelui prezin-

tă: indice de refracție 1,473 -1,476, densitate relativă 0,917-0,924. Antioxidanții din semințe sunt distruși prin metoda de presare și rafinare, astfel că uleiul are o conservare limitată; în timp sub influența oxigenului, luminii, căldurii, umidității și microorganismelor sunt favorizate reacțiile de hidroliză și oxidare a esterilor, care trec în acizi grași liberi nesaturați, responsabili de creșterea acidității uleiului. Degradarea acizilor grași în molecule mai mici, la aldehide, cetone, peroxizi, conferă uleiului miros și gust neplăcut, fenomen cunoscut sub numele de râncezire. Pentru inhibarea proceselor de râncezire se prevede folosirea de antioxidanți: tocoferol, butilhidroxianisol, esterii acidului galic.

Prepararea soluțiilor uleioase. Substanțele ușor solubile sau miscibile cu uleiul de floarea soarelui se amestecă sau se dizolvă direct în ulei (camfor, uleiurile volatile, alcaloizii bază). Substanțele solide trebuie să fie anhidre. Dizolvarea se efectuează la rece sau la cald, în vase închise, direct în ulei. În unele cazuri substanțele active se dizolvă într-un solvent miscibil cu uleiul: eter sau chloroform, iar soluția obținută se amestecă cu uleiul. Filtrarea soluțiilor uleioase se face numai dacă este cazul, prin hîrtie de filtru (uscată la 100°C) la cald folosind pînii cu pereți dubli, când se mărește viteza de filtrare prin scăderea viscozității.

Substanțele active solide se cîntăresc, la fel se cîntăresc și solvenții vîscoși, volatili, solvenții neapoși. În cazul soluțiilor pe solvenți neapoși, operația de dizolvare este mai lentă și se efectuează, ținînd cont de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor, de capacitatea de dizolvare a substanței în solventul dat. Pentru urgentarea operației de dizolvare, substanțele medicamentoase se mărunțesc și se amestecă pînă la omogenitate.

Uleiul de Ricin este un ulei gras, obținut prin presare la rece și tratarea cu vapori de apă, din semințele plantei *Ricinus communis*. Este un lichid limpede, uleios, vîscos, incolor sau slab colorat, cu miros slab și gust caracteristic, neplăcut. Se folosește ca vehicul în amestec cu alți solvenți, deoarece singur are acțiune purgativă (uz intern). Prin răcire la 0°C se tulbură, iar la +16°C se gelifica într-o masă albicioasă. Din punct de vedere chimic este un amestec de hidrocarburi saturate lichide, ce se resoarbe mai greu în organism putînd produce parafinoame, de aceea utilizarea sa este foarte restrînsă.

Propilenglicolul (1,2-propandiol) în stare nativă se folosește rar. Mai des se întrebuintează sub formă de soluții apoase de 40-70%.

Propilenglicolul este un bun stabilizator pentru soluțiile de barbiturați, digoxină, acidul ascorbic, oxitetraciclină (FRX, p.801). Propilenglicolul este inclus și în Farmacopeile altor țări (S.U.A., Marea Britanie, Franța).

Glicerolul - lichid incolor, limpede, vâscos, cu gust dulce. În amestec cu apa, alcoolul etilic (până la 30%), se folosește ca solvent la prepararea soluțiilor cu acizi organici și minerali, cu pepsină, celanidă, mezatona, fetanol.

Macrogoli (Polietilenglicolii, PEG) – sunt polimerii de condensare a oxidului de etilen cu apa (FR X). Mai des se folosește PEG-400. Ca și propilenglicolii, se folosesc la prepararea soluțiilor cu substanțe medicamentoase, care ușor hidrolizează. Solubilitatea camforei, atropinei, acidului acetilsalicilic, barbituraților, sintomicinei, codeinei bază, sulfanilamidelor, rezerpinei, eritromicinei, novocainei în PEG 400 este mai mare, decît în apă.

Eteri simpli și compuși. Unii dintre ei înlocuiesc uleiurile vegetale și sînt mai puțin vîscoși. Din această grupă fac parte: eterii etilici ai acizilor oleinic, linolenic, eterul octanic al acidului levulenic, eterul izopropilenic al acidului miristic și a. Etiloleatul, izopropilmiristatul determină acțiunea prelungită al preparatelor cu hormoni, antibiotice, sporindu-le termenul de valabilitate. Etiloleatul este un solvent lipsit de toxicitate, folosit des la prepararea soluțiilor cu corticosteroizi, vitamine liposolubile (A, E). Oleatul de etil se recomandă ca solvent pentru camfor, colesterol, iodoform, acidul salicilic.

Observații. Acizii liberi (linoleic, linolenic, arahidonic, oleinic) sunt parte componentă a vitaminei F, lipsa căreia în organism duce la apariția piodermiilor, furunculozelor, dermatitelor, schimbări patologice în funcția rinichilor.

Particularități de preparare a soluțiilor alcoolice.

Alcoolul etilic solvent polar, se amestecă în orice proporție cu apa. Amestecul de apă-alcool are o capacitate de dizolvare mai mare decît fiecare solvent în parte. Se folosește la prepararea soluțiilor de iod, verde de briliant, camfor, tincturilor și extractelor.

Amestecarea alcoolului etilic cu apa are loc cu degajare de căldură, cu contracție de volum (**contractia**) și degajare de gaze insolubile în amestec, datorită procesului de hidratare (solvatare) prin formarea unui trihidrat $C_2H_5OH \times 3H_2O$.

Conținutul de alcool etilic în soluțiile apoase se determină, fie direct, cu ajutorul alcoolmetrelor din sticlă sau/și metalice, în inter-

valul de temperatură de la -25°C până la $+40^{\circ}\text{C}$. Rezultatele determinărilor sunt aduse la temperatura de 20°C . Tabelele alcoolmetrice pentru determinarea conținutului de alcool etilic în soluții hidroalcoolice indică:

nr.1. Conținutul etanolului în amestecul de alcool etilic cu apa în % de masă, la 20°C , în funcție de temperatură și densitate.

nr.2. Conținutul etanolului în amestecul de alcool etilic cu apa în % de volum, în funcție de temperatură și densitate.

nr.3. Indicațiile alcoolmetrului din sticlă, în funcție de temperatură și conținutul de etanol, în % de volum.

nr.4. Indicațiile alcoolmetrului metalic, în funcție de temperatură și conținutul de etanol, în % de volum.

nr.5. Conținutul de etanol în amestecul de alcool etilic cu apa în % de volum, în funcție de temperatură și înmulțitorul tabelar, pentru determinarea volumului de alcool etilic anhidru în soluția cercetată, la $+20^{\circ}\text{C}$.

nr.6. Volumul etanolului care se conține în 1kg de amestec, în funcție de conținutul de alcool etilic în % de volum la $+20^{\circ}\text{C}$.

Concentrația alcoolului etilic în soluțiile hidroalcoolice poate fi determinată și indirect, prin determinarea unghiului de refracție (refractometric), prin determinarea densității (cu picnometrul, areometrul, balanțele Mohr-Westpfal).

La prepararea soluțiilor alcoolice se folosește etanolul de 96,2-96,7 %volum, diluat cu apă pînă la concentrația dorită.

Concentrațiile oficinale ale alcoolului etilic sunt 95, 90, 70 și 40%V. Se normează la fel și calitatea etanolului - alcool absolut (anhidru, fără apă), luat în calculele teoretice drept 100%.

Concentrația alcoolului etilic se poate exprima în procente de volum (%V) sau V/V (mililitri alcool absolut la 100 ml amestec hidroalcoolic); în procente masă (% m) sau g/g (grame alcool absolut la 100g amestec hidroalcoolic); g/v (grame alcool absolut la 100ml amestec hidroalcoolic). Dacă nu este indicată concentrația alcoolului etilic, trebuie înțeles concentrația exprimată în % de volum.

Noțiunea de “concentrație” include “conținutul etanolului în amestec”. Concentrația etanolului în % de volum-Cv, arată câți mililitri de alcool absolut se conțin în 100 ml amestec hidroalcoolică la $+20^{\circ}\text{C}$. Concentrația etanolului în % de masă-Cm, arată cîte grame de etanol absolut se conțin în **100g** amestec hidroalcoolic. Egalitatea **$C_v \times \rho$ (alcool absolut) = $C_m \times \rho$ (sol.alcoolică)** stă la baza alcătuirii tabelelor alcoolmetrice (F.R. X, p.1235).

Alcoolmetrul din sticlă indică direct concentrația etanolului în % de volum, la temperatura de +20°C. Dacă în timpul măsurărilor, temperatura diferă de +20°C, concentrația se determină conform tabelelor alcoolmetrice nr.3. Un set de alcoolmetre constă din 2 sau 3 alcoolmetre din sticlă, pentru determinarea concentrației etanolului în diferite soluții hidroalcoolice (0-60%, 60-100% sau 0-40, 40-70%, 70-100%).

Determinarea concentrației etanolului cu **alcoolmetrul metalic** este relativă și se compune din suma indicațiilor scării alcoolmetrului și a greutății anexate. Alcoolmetrul metalic este dotat cu un set din 10 greutăți: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 80, 90 unități. Scara este divizată în 10 diviziuni mari, fiecare divizată încă în 5 mici; o diviziune mare valorează - 1 unitate, una mică - 0,2 unități. La cufundarea alcoolmetrului fără greutate la indicațiile scării se adaugă 100. Precizia măsurărilor 0,1. Concentrația etanolului (Cv) după indicațiile alcoolmetrului metalic se găsește în tabelele alcoolmetrice.

Scara densimetrului indică densitatea soluției hidroalcoolice ρ_{20} (la +20°C), după care, în tabelele alcoolmetrice se găsește concentrația etanolului. Concentrația etanolului la altă temperatură decât +20°C, se găsește conform tabelelor alcoolmetrice respective.

Determinarea mai precisă a densității se efectuează cu picnometrele, aducând-o după formulă la ρ_{20} , iar concentrația etanolului se găsește în tabelele alcoolmetrice la $t=+20^\circ\text{C}$.

În funcție de concentrația etanolului și cantitatea lui, și de cum sunt ele exprimate (% de masă sau % de volum), există diferite tipuri de calcule folosite la prepararea soluțiilor hidroalcoolice. Cele mai simple sunt conform tabelelor alcoolmetrice propuse de Farmacopeii, însă ele nu pot epuiza diversitatea tuturor cazurilor la prepararea soluțiilor hidroalcoolice, deaceia pot fi și calcule în baza formulelor sau a "regulii amestecării".

Prepararea amestecurilor hidroalcoolice după volum.

a) conform tabelelor alcoolmetrice nr. III și nr. IV. Tabelele alcoolmetrice nr. III indică cantitatea de apă (ml, litri) care fiind adăugată la 1 litru de etanol, permite obținerea unei soluții cu concentrația dorită (la 20°C). Tabelele alcoolmetrice nr. IV indică părțile de volum (ml, litri) de apă și alcool de diferită concentrație (la 20°C), care fiind amestecate permit obținerea 1 litru de soluție alcoolică cu concentrația dorită.

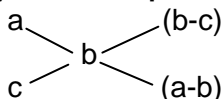
b) Calcule după formula: $x = V \times b/a$, în care

- x - cantitatea de etanol care trebuie diluat, ml;
- V - volumul de amestec hidroalcoolic ce trebuie obținut, ml;
- a - concentrația etanolului care trebuie diluat (**% volum**);
- b - concentrația dorită a amestecului hidroalcoolic (**% volum**).

Ex. Preparați 100 ml amestec hidroalcoolic de 70% din etanol de 96,7%. $X = 100 \times 70/96,7 = 72,39$ ml.

La 72,39 ml alcool etilic de 96,7 %V se adaugă apă purificată până la 100 ml (volum constant și $t = +20^{\circ}\text{C}$).

c) Calcule după "regula amestecării":



- a - concentrația etanolului care este diluat (%v);
- b - concentrația dorită (standard) a amestecului (%v);
- c - concentrația apei (0%) sau un amestec hidroalcoolic mai slab;
- (b-c) - părți de volum de amestec care trebuie diluat;
- (a-b) - părți de volum de amestec cu care trebuie de diluat.

Prepararea soluțiilor hidroalcoolice după masă.

a) Tabelele alcoolmetrice II indică cantitățile de apă și alcool de diferită concentrație în grame, la amestecarea cărora se obține 1kg amestec hidroalcoolic cu conținut de alcool (%m): 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 și 92%.

b) Conform formulei: este folosită aceeași formulă ca și pentru calculele după volum, numai că X și V indică părți de masă, iar b și a – indică conținutul alcoolului în % de masă.

c) Calcule după regula amestecării: asemănător, ca și în cazul preparării după volum.

Soluții hidroalcoolice preparate prin amestecarea a două soluții cu concentrații diferite

- a) Calcule după formulă:** $X = P \times (b-c / a-c)$, în care
- X - cantitatea (în ml sau g) de alcool mai concentrat;
 - P - cantitatea (în ml sau g) de alcool cu concentrația dorită;
 - a - conținutul de etanol (în ml sau g) în amestecul hidroalcoolic mai concentrat;
 - b - conținutul de etanol (în ml sau g) în amestecul hidroalcoolic cu concentrația dorită;
 - c - conținutul de etanol (în ml sau g) în amestecul hidroalcoolic cu concentrația mai mică.

Ex. Trebuie de preparat 2000 ml soluție alcoolică de 40% (după volum) din alcool de 70%(după volum) și 20 % (după volum).

$$X = 2000 \times (40 - 20 / 70 - 20) = 800 \text{ ml.}$$

La 800ml soluție alcoolică de 70% se adaugă soluție alcoolică de 20% până la 2000ml la $t = +20^\circ\text{C}$.

Evidența etanolului. La depozite evidența alcoolului se face după volumul alcoolului anhidru (fără apă) la $+20^\circ\text{C}$. Etanolul (alcoolul anhidru, rectificat) este recepționat după volum, cu indicarea temperaturii, indicațiilor alcoolmetrului metalic, concentrației (la 20°C), înmulțitorului conținutului după volum a alcoolului absolut, volumului alcoolului anhidru la $+20^\circ\text{C}$.

Transferul unităților de volum (litri, ml) în unități de masă (kg, g) a alcoolului-rectificat recepționat se efectuează prin cântărire, la fel și cu ajutorul tabelelor alcoolmetrice nr. VI.

Evidența etanolului se efectuează numai după masă. Pentru aceasta, cantitatea de etanol eliberată de la depozit se exprimă în kg de alcool etilic de 95%.

Probleme pentru instruire

1. Determinați concentrația alcoolului dacă alcoolmetrul de sticlă la temperatura de 20°C indică 95 și 70.
2. Determinați concentrația alcoolului dacă alcoolmetrul de sticlă indică 78 la 25°C .
3. Cum se citesc indicațiile alcoolmetrului metalic cu greutatea 70, dacă el s-a scufundat în soluția cu temperatura 25°C până la diviziunea 4,3. Determinați concentrația alcoolului.
4. Determinați concentrația alcoolului dacă alcoolmetrul metalic indică 101,4 la 16°C și 93,8 la 0°C .
5. Determinați concentrația alcoolului dacă areometrul indică 0,814 la 20°C .
6. Determinați concentrația alcoolului dacă areometrul indică 0,814 la 15°C .
7. Aflați concentrația alcoolului după densitate, determinată cu ajutorul picnometrului: masa inițială a picnometrului $m = 9,205$, masa picnometrului cu apă $m_1 = 19,1605$, masa picnometrului cu alcool $m_2 = 17,3405$.
8. Care este cantitatea de alcool de 96,5% și apă, necesară pentru prepararea 60kg amestec hidroalcoolic de 70%?
9. Care este cantitatea de alcool de 96% și apă, necesară pentru prepararea 2kg amestec hidroalcoolic de 70% ?
10. Au fost recepționați 100 litri alcool de 96,5% la temperatura de 20°C . Determinați volumul alcoolului absolut.

11. Depozitul a recepționat 202,96 litri de alcool de 96,5% la 0°C. Determinați volumul alcoolului absolut la +20°C.
12. Fabrica de alcool a livrat 200 litri alcool absolut la 20°C în formă de alcool de 96,5%. Determinați volumul alcoolului livrat la 16°C și la 0°C, folosind tabelul V. Determinați masa alcoolului de 96,5%, folosind tabelul XI.
13. S-au obținut 100kg de alcool de 96,5%. De făcut recalcularea alcoolului de 96% după formulă și după tabelul VI (Anexe).
14. Areometrul, cufundat în glicerol la 25°C, arată 1,250. Care este concentrația glicerolului și de cât glicerol va fi nevoie, ca să se obțină 2,0kg glicerol cu densitatea 1,2347?

Model de rezolvare

1. Concentrația etanolului constituie 95 și 70%, adică, la $t=+20^{\circ}\text{C}$, în 100 ml amestec hidroalcoolic se conțin corespunzător 95 și 70 ml alcool **absolut** (100%), (tabelul III).
2. 76,45% (tabelul III).
3. Indicațiile alcoolmetrului metalic $70+4,6=74,6$ unități, $C_v = 80\%$ (tabelul IV).
4. 96,5% și 96,5% (tabelul nr. V).
5. 94,33% (tabelul nr.I).
6. 95,45%(tabelul nr.II).
7. $p_{20} = ((17,3405-9,205) \times 0,99703) / (19,1605 - 9,205) + 0,0012 = 0,8160$. Concentrația alcoolului după densitate la 20°C se găsește în tabelul nr.I și constituie 93,80%V, sau - 90,75%m.
8. 96,5%V constituie 94,57%m.
70%V constituie 62,40%m (tabelul nr. I).
- a) $x = 60 \times 62,40 / 94,57 = 39,59\text{kg}$ alcool de 96,5%
 $60\text{kg} - 39,59\text{kg}$ alcool = 20,41kg apă.
- b) După regula amestecării:

94,57	\	62,40	/	94,57	-----	62,40
		62,40				60-----
0	/	62,40	\			x
		32,17				

		94,57				
94,57-----		32,17				
0 -----		x				

$x = 60 \times 62,40 / 94,57 = 39,59\text{kg}$
alcool 96,5%.

$x = 60 \times 32,17 / 94,57 = 20,41\text{kg}$ de apă.
9. 1330g alcool de 96% și 670g de apă (tabelul II).

10. 96,5 litri alcool absolut.

11. $202,96 \times 0,9854 = 200$ litri alcool absolut.

12. La 16°C au fost eliberați :

0,9692 litri alcool absolut----- 1 litru alcool de 96,5%

200 litri alcool absolut ----- x

x = 206,36 litri alcool de 96,5%.

La 0°C au fost eliberați 202,96 litri alcool 96,5%. Masa alcoolului de 96,5%.

1,1998 litri alcool absolut----- 1kg alcool de 96,5%

200 litri alcool absolut----- x

x = 166,69kg alcool de 96,5%.

13. $x = P \times a/b$; $100 = P \times 93,83/94,57$ $P = 100,78\text{kg}$ alcool de 96%

După tabelul nr.VI :

1,1905 litri alcool absolut -----1kg alcool 96%

119,98 litri alcool absolut-----x kg alcool 96%

x = 100,78 kg alcool 96%.

14. Glicerolul se diluează după greutate. Pentru aceasta trebuie cunoscută concentrația lui, care se găsește cu ajutorul tabelelor (Anexe). Concentrația glicerolului se exprimă în procente de masă.

$$\rho_{20} = \rho_t + \alpha(t_1 - t_N)$$

$$\rho_{20} = 1,250 + 0,00061 (25 - 20) = 1,2531$$

C = 96,89%.

$X = 2 \times 90/96,89 = 1,858$ kg glicerol. În scopuri farmaceutice se folosește Glicerol cu densitatea 1,225-1,235.

Lucrul practic independent

Lucrul practic independent trebuie efectuat în conformitate cu planul individual.

1. Determinarea concentrației alcoolului prin diferite metode.

2. Prepararea soluțiilor hidroalcoolice.

3. Determinarea volumului de alcool absolut la 20°C aflat în amestecul hidroalcoolic și masa amestecului folosind „Tabelele pentru determinarea conținutului de alcool în soluțiile hidroalcoolice”.

4. Determinarea masei etanolului 96% în amestecul hidroalcoolic.

5. Nomenclatura soluțiilor cu solvenți neapoși, soluțiilor alcoolice (solventul, concentrația, întrebuințări).

6. Prepararea soluției uleioase de acetat de retinol.
7. Prepararea soluției de glicerină.
8. Prepararea soluției Lugol.
9. Prepararea soluției alcoolice de iod 5%.
10. Prepararea soluției alcoolice de iod de 10%.
11. Prepararea soluției alcoolice de camfor 10%.

Produsul finit condiționat în flacoane, etichetat se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă scrisă în forma liberă.

1. Soluții cu solvenți neapoși **Soluția uleioasă de acetat de retinol** **Solutio Retinoli acetas oleosa**

Soluția uleioasă de acetat de vitamina A conține cel puțin 950.000 U.I./ml de acetat de 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)-2,4,6,8-nonatetraenil. Vitamina A este un amestec a două vitamine: A₁ - retinol, substanță cristalizată, ușor colorată în galben și A₂ - retinal, lichid uleios galben.

Vitamina A se obține fie din surse naturale, fie prin sinteză. Vitamina A acetat este solubilă în alcool absolut și uleiuri vegetale, miscibilă cu cloroform și eter.

Descriere. Lichid uleios sau amestec de lichid uleios și cristale, de culoare galbenă până la galben - portocaliu, cu miros caracteristic (dar nu rînced) și gust caracteristic, în cazul amestecului de lichid uleios și cristale, pentru dizolvarea cristalelor și omogenizare, recipientul închis se încălzește pe baie de apă la aproximativ 60°C și se agită. Soluția uleioasă pentru uz intern (soluția buvabilă) conține 30000 U.I./ml (un ml = 30 picături). Soluția nu trebuie să aibă un miros rînced. Indice de aciditate: cel mult 2,5.

Preparare. Soluția uleioasă se obține prin diluarea unei soluții concentrate de vitamina A acetat cu ulei de floarea soarelui purificat, în vase închise, la cald, în baie de apă, la 60°C. Se agită până la dizolvare.

Conservare. În flacoane bine închise, sub atmosferă de azot, ferit de lumină. Separandum.

Întrebuințări. În oftalmologie - fotofobie, xeroftalmie, keratită, conjunctivite foliculare hipertrofice; în pediatrie pentru stimularea creșterii, în receptivitatea crescută la infecții, rahitism; în dermatologie - în acnee, seboree, arsuri și plăgi cutanate, ulcere ale gambei; în obstetrică și ginecologie - sarcină și lactație, tulburări premenstruale, prurit vulvar și anal; în medicina internă - afecțiuni gastro - intesti-

nale, ulcer, colite ulceroase, enterocolite, hipertiroidism.

Observații. Prezența în catena laterală a vitaminei A a legăturilor duble, nesaturate conferă o mare sensibilitate la acțiunea oxigenului atmosferic, a luminii și umidității fapt pentru care industria de medicamente folosește antioxidanți ca: acidul citric, hidrochinona, tocoferoli, etc.

2. Soluții alcoolice

Soluție alcoolică de iod 5%

Solutio Iodi spirituoasă 5%

Compoziție: Iod 5,0g
Iodura de potasiu 2,0g

Apă și alcool 50% în părți egale până la 100g.

Iodul este greu solubil în apă (1:1000 -10000) și bine solubil în alcool (1:10), solubil în soluții concentrate de ioduri alcaline. Iodura de potasiu are rol de solubilizant al iodului, prin formare de complex solubil de tipul KI_3 . Iodura de potasiu are și rol de stabilizant.

Descriere. Soluție limpede, brună, cu miros caracteristic de iod și alcool.

Întrebuintări. Extern ca dezinfectant și antiseptic al pielii și rănilor (și pentru plăgi deschise), în tratamentul dermatozelor; în chirurgie pentru dezinfectarea câmpului operator.

Preparare. Într-un vas de sticlă se trec 3,0g de iodura de potasiu, unde se toarna 30ml alcool de 50%. La soluție se adaugă iod cristalic și se amesteca până la dizolvarea lui deplină, după care, volumul se aduce până la 100 g cu alcool de 50%.

Calitate. Se determină caracterele organoleptice, conținutul de iod 4,9-5,2%, iodura de potasiu 1,9-2,1%, alcool etilic cel puțin 46%. Se alcătuiește bilanțul material.

Ambalare. Soluția se toarnă în flacoane a câte 25 ml, cu eticheta, se închid etanș.

Conservare. Lista B. În recipiente din sticlă oranj, în loc ferit de lumină.

Soluție alcoolică de iod 10%

Solutio Iodi spirituoasă 10%

Compoziție. Iod 10,0 g
Alcool 95% până la 100,0 g.

Descriere. Lichid brun-închis, transparent, cu miros specific.

Întrebuintări. vezi ex.precedent.

Preparare. 10,0 g de iod cristalic se pun într-o pungă din tifon, se

scufundă într-un pahar cu 100,0 g alcool de 95% astfel, încât mai bine din jumătatea pungii cu iod să fie cufundată în alcool. Se lasă în pahar închis până la dizolvarea deplină a iodului.

Calitate. Se verifică după metodele indicate în DAN. Se alcătuieste bilanțul material.

Ambalare. Vezi soluția de iod de 5%.

Concervare. Lista B. În recipiente din sticlă oranj, în loc ferit de lumină.

Soluție alcoolică de camfor 10% **Solutio Camphorae spirituosă 10%**

Compoziție:

Camfor	10,0 g
Alcool etilic 70%	70,0 g
Apă purificată până la	100,0 g.

Camforul este greu solubil în apă (1:850), foarte ușor solubil în alcool (1:1).

Descriere. Soluție limpede, cu miros caracteristic de camfor. Densitatea relativă 0,8670-0,8770g/cm³; indice de refracție 1,3720-1,3730.

Întrebunțări. Extern în frecții, ca revulsiv în dureri reumatismale, gripă; în unele dermatoze sau erupții cutanate pruriginoase.

Preparare. Camforul se dizolvă în alcool, se adaugă apă în mici porțiuni și sub agitare până la 100,0g.

Observații. Adăugarea de apă se poate face limitat, până la concentrație în alcool de 70%, peste această concentrație se produc precipitate voluminoase de camfor.

Conservare. În recipiente din sticlă, bine închise, la loc răcoros.

3. Soluții cu glicerol

Soluție de glicerol **Solutio Glyceroli**

Compoziție:

Glicerol purificat	- 91,0g
Apă purificată	- până la densitatea 1,223 - 1,233.

Descriere. Lichid limpede, dens, fără culoare, fără miros sau cu miros slab specific, cu gust dulce. Higroscopic.

Întrebunțări. Extern. Emolient și revulsiv, purgativ rectal în formă de microclizmă.

Solubilitate. Puțin solubil în eter, practic insolubil în uleiuri.

Preparare. În reactor emailat glicerolul cu densitatea 1,2481-

1,2581g/cm³ se amestecă cu apa timp de 20 minute. Soluția se strecoară prin două straturi de tifon.

Identificare. 0,50 g preparat se încălzește cu 1,0 g bisulfat de potasiu. Apare miros da acroleină.

Ambalare. În recipiente din sticlă a câte 25,0 g, 50,0 g.

Conservare. În recipiente bine închise.

Soluția lui Lugol cu glicerol **Solutio Lugoli cum Glyceroli**

Compoziție:

Iod	- 1,0g
Iodură de potasiu	- 2,0g
Glicerol	- 94,0g
Apă purificată	- 3,0g.

Descriere. Lichid transparent, brun-închis, dens, cu miros specific de iod. Densitatea 1,235-1,260 (se determină cu picnometrul). Conținutul în iod 0,95-1,05%, iodură de potasiu 1,9-2,1%.

Preparare. Iodura de potasiu se dizolvă în 3 ml de apă purificată, se adaugă 1,0 g de iod cristalic. Se agită. Prin amestecare se adaugă glicerolul cu densitatea 1,225 -1,235. Amestecul se strecoară prin două straturi de tifon.

Întrebuințări. Extern. Antiinflamator, pentru prelucrarea mucoasei cavității bucale.

Lucrarea de laborator nr. 6

Tema: Preparate extractive din plante. Tincturi. Tincturi preparate prin macerare.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare ale tincturilor prin metoda de macerare și aprecierea calității conform DAN.

Întrebări teoretice

1. Extracția principiilor active din produsul vegetal. Esența procesului de extracție.
2. Factorii care influențează procesul de extracție.
3. Extragenți. Generalități. Cerințele înaintate față de extragenți.
4. Tincturi. Generalități. Metode de preparare. Metode de dinamizare a macerării.
5. Utilajul folosit la extracție.
6. Recuperarea și rectificarea alcoolului.
7. Ambalare, conservare tincturi.

Bloc informativ

Plantele medicinale reprezintă una din sursele principale de materii prime la obținere a unui grup impunător de preparate cu conținut de principii active native.

Formele farmaceutice obținute prin **extracție** din plante medicinale cu conținut de **substanțe biologic active** dizolvate într-un solvent (extragent) sunt reunite în grupul **fitopreparate**. Se deosebesc fitopreparate obținute din plante medicinale proaspete și fitopreparate din plante medicinale uscate. La fitopreparatele obținute din plantele medicinale uscate se referă tincturile, extractele, preparatele neogalenice, iar la cele obținute din plantele medicinale verzi sau proaspete – sucurile. Prin extracție se obțin și unele preparate din materii prime de origine animală, numite **organopreparate**.

Plantele verzi au avantajul unui conținut mai mare de substanțe active, prin uscare multe din substanțe suferă reacții de degradare. Plantele uscate sunt mai sărace în principii active. În schimb plantele verzi conțin multă apă, proteine și clorofilă solubilă, îndepărtarea lor necesitând cantități mari de extragent, operațiuni în plus. Prin uscare unele substanțe macromoleculare, ca proteinele, clorofila devin greu solubile, spațiile intercelulare devin mai mari, în ele pătrunde aerul, a cărui conținut în oxigen poate declanșa reacții de oxidoreducere. Prezența apei provenite din umiditatea atmosferică, a luminii și temperatura, grăbesc sau declanșează reacțiile. Acțiunea tutu-

ror acestor factori crește direct proporțional cu starea de fragmentare a plantei. Astfel, plantele care conțin uleiuri și esențe volatile, le pierd prin uscare, volatilizarea este foarte rapidă când materia primă vegetală este sub formă de pulbere. Cea mai veche metodă de conservare, cunoscută de demult, este uscarea.

Uscarea este operația prin care apa din materialele solide sau lichide este îndepărtată cu ajutorul aerului, care are rolul dublu de a aduce (în întregime sau parțial) căldura necesară vaporizării apei și de a evacua vaporii de apă rezultați din încălzire. Caracteristic pentru uscare este faptul că presiunea parțială a vaporilor de apă în faza gazoasă este mai mică decât presiunea totală sub care se face uscarea, sau cu alte cuvinte, faza gazoasă este un amestec de apă și aer. Deoarece uscarea este o operație de mare importanță pentru industria farmaceutică, ea fiind de folos nu numai depozitării și conservării, dar și unor procese tehnologice de prelucrare, pentru reducerea sau înlăturarea practic totală a umidității. Uscarea se realizează în atmosfera liberă și la umbră, în uscătorii cu aer cald și uscat, cu benzi circulante sau în tuneluri. Pentru țesuturile animale, unele organe de plante și pentru substanțele termolabile se aplică metoda de uscare numită "liofilizare".

Cele mai multe fitopreparate se prepară din plante medicinale, uscate la temperaturi ce asigură nativitatea principiilor biologic active. Produsele vegetale uscate sunt de neînlocuit la prepararea fitopreparatelor deoarece pot fi colectate în cantități mari, uscate și păstrate un timp îndelungat (12 luni și mai mult).

Din punct de vedere tehnologic, **extracția** este un ansamblu de operațiuni care au drept scop extragerea în totalitate a principiilor active terapeutice, dintr-un organ vegetal sau țesut animal. Extracția urmărește fie extragerea unei singure substanțe, în care caz ea este urmată de numeroase operațiuni de purificare, fie extragerea unui ansamblu de substanțe. În aceste caz produsul finit va conține un număr de substanțe active terapeutice asociate cu un număr considerabil de substanțe lipsite de acțiune, numite substanțe balast. În practica industrială se urmărește epuizarea totală a produsului vegetal de principii active, cu cantități cât mai mici de substanțe balast și de extragent. Acest gen de extracție se numește **extracție selectivă**. Operațiunile extractive sunt rezultatul unor fenomene fizice, cum sunt: difuziunea, osmoza, tensiunea superficială, capilaritatea, absorbția, adsorbția.

Extracția principiilor active, atât din materiile prime de origine ve-

getală cât și din materiile prime de origine animală este influențată de mai mulți factori. Ei intervin în procesul de extracție și țin de cei doi componenți principali și nelipsiți din orice metodă de extracție – produsul vegetal sau țesutul animal și extragentul.

Factorii care țin de produsul vegetal sau țesutul animal se clasifică în două grupe:

- j) factori care nu pot fi modificați;
- k) factori care pot fi modificați.

Factorii care nu pot fi modificați, sau fundamentali sunt: conținutul de principii active; coeficientul de solubilitate într-un extragent sau amestec; stabilitatea chimică a produsului finit; puritatea produsului obținut. Factorii care pot fi modificați, sau secundari sunt: umiditatea, gradul de fragmentare; umectarea și îmbibarea.

Factorii ce țin de solvent sunt: natura extragentului sau a amestecului și selectivitatea; cantitatea de extragent; concentrația extragentului; viscozitatea; pH-ul la care se lucrează; tensiunea superficială. În extracție mai intervin factorii externi: durata extracției, temperatura, presiunea și gravitația și amestecarea sau metoda de extracție.

Alcoolul și mai ales amestecurile hidro-alcoolice sunt extragenții cei mai des folosiți la prepararea tincturilor. Alcoolul de 95% se folosește când avem de extras substanțe care hidrolizează ușor, cum sunt glicozidele, sau pentru plantele care conțin gume, rășini, balsamuri, unele vitamine. Amestecurile hidro-alcoolice, în special cele cu concentrație în jur de 40-60%, prezintă multe avantaje. Dizolvă un număr mare de substanțe, este antiseptic, nu formează decât în porții reduse soluții coloidale. Alcoolul în concentrații peste 50%, precipita coloizii. Prezintă și el unele dezavantaje. Cu apa dă soluții opalescente, se evaporă ușor, are acțiune proprie etc.

Se mai folosesc uleiurile vegetale, iar industria folosește toata gama solvenților organici și minerali cunoscuți.

Ca extragent este folosit alcool etilic de diferite concentrații - 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, uneori 90% și 95%.

Concentrația extragentului este un factor de o extremă importanță în extracție. Cu cât solventul este mai pur, cu atât procesul de extracție este de intensitate mai mare. Alegerea extragentului și concentrația lui este o problemă complicată și se face în funcție de proprietățile principiilor biologic active care urmează a fi extrase și a substanțelor-balast, care interesează într-o măsură mai mică; rezultatele pe care vrem să le obținem: separarea unei singure substanțe

active sau a unui complex de substanțe printre care să se afle și substanțele pe care dorim să le separăm din amestec.

Tincturile sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale (F.R. X, p.921).

Alți autori descriu Tincturile ca soluții alcoolice, hidroalcoolice obținute prin extracție din plante medicinale, preparate fără încălzire și fără înlăturarea extragentului.

Raportul produs vegetal-extragent a fost fixat în anul 1902 la o Conferință Internațională - la prepararea tincturilor din produse vegetale care nu conțin substanțe active din lista A, B din 20 părți-masă de produs vegetal se prepară 100 părți-volum de produs finit (tinctură), iar la prepararea tincturilor din produse vegetale cu conținut de substanțe puternic active și toxice – din 10 părți-masă de produs vegetal se obțin 100 părți-volum de tinctură (dacă nu sînt alte indicații).

F.R.X, p.921 recomandă prepararea tincturilor prin: macerare, macerare repetată sau prin percolare. Tincturile care au o stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate sau prin diluarea extractelor fluide.

Macerarea (lat. maceratio - a macera) este operația prin care un produs de origine vegetală sau de origine animală este pus în contact, la temperatura camerei cu un lichid în scop extractiv, un timp determinat. **Macerarea clasică** constă din: pregătirea produsului vegetal (mărunțire, cântărire), macerarea (într-un vas cu cantitatea prescrisă de extragent la temperatura 15-20°C, amestecînd periodic) timp de **7 zile**. Soluția extractivă obținută se separă, produsul vegetal epuizat (reziduu de producere) se stoarce prin presare, filtratul se adaugă la soluția extractivă inițială. Dacă este necesar, până la volumul nominal se aduce cu același extragent.

Macerarea **clasică** are multe dezavantaje: viteza mică a difuziei, procesul decurge lent, se remarcă pierderi esențiale la difuziune și prin volatilizarea extragentului, în sfîrșit, este foarte greu de amestecat produsul vegetal, care îmbibîndu-se cu solvent aderă. Astfel, macerarea clasică nu corespunde cerințelor intensificării producției și în prezent se folosește foarte rar.

Se cunosc metodele așa numitei macerări dinamizate:

1) Macerarea combinată cu circulația soluției extractive (extracția obținută periodic se scurge din percolator și se toarnă din nou în el prin partea superioară);

- 2) Macerarea fracționată (extragentul în părți (egale sau inegale) se adaugă la produsul vegetal);
- 3) Macerarea în extractorul centrifugal (amestecul de produs vegetal și extragent se trece în toba centrifugală, se lasă la macerat apoi se include centrifuga).
- 4) Macerarea cu agitare sau turboextracția (amestecarea turbulentă a produsului vegetal și extragentului cu agitatorul la viteza de 8000 - 13000 rotații/minută și cu mărunțirea simultană a produsului vegetal);
- 5) Extracția cu ultrasunete (amestecul de produs vegetal și extragent este supus unei agitări prin intermediul ultrasunetelor).

Metodele mai sus menționate permit scurtarea esențială a timpului de extracție (de la câteva ore la minute). În practica de producere se întâlnesc: macerarea fracționată sau repetată (dublă sau multiplă), macerarea cu circulația forțată a extragentului, turboextracția. Prin metoda de percolare principiile biologice active se extrag deplin, dar necesită calcularea precisă a vitezei de percolare.

Soluțiile extractive obținute se lasă nu mai puțin de 48 ore pentru limpezire în încăperi unde temperatura nu depășește 10°C. Soluția se filtrează.

Utilajul folosit la prepararea soluțiilor extractive este destul de variat. Macerarea se realizează în diferite vase din sticlă, porțelan sau emailate, aluminiu, ceramică, prevăzute cu un capac. La uzinele farmaceutice sînt folosite percolatoare cilindrice sau conice cu capacitate mare. În interior, în partea de jos se află un suport perforat, deasupra căruia se așterne un strat de pânză filtrantă. Percolatoarele se închid cu capace dotate cu supape pentru evacuarea vaporilor de extragent; iar în partea de jos se găsește un robinet de evacuare.

Unele percolatoare sunt dotate cu un mecanism de descărcare automată după efectuarea extracției, și permite recuperarea alcoolului rămas în produsul vegetal epuizat de principii active.

Timp îndelungat, forma extractoarelor nu era evidențiată drept factor care ar influența extracția. Conform lui I.A.Muraviov și Iu.G. Pșucov ea este unul dintre factorii esențiali, care asigură epuizarea deplină și uniformă a produsului vegetal pe toată suprafața percolatorului. Astfel, ei au dedus, că pentru epuizarea uniformă a produsului vegetal este rațional de construit percolatoare de formă cilindro-conică cu unghiul conului 45°, partea conică a percolatorului trebuie să ocupe circa 60% din lungimea (înălțimea) lui.

Alt factor important este legat de produsul vegetal, care la etapa - Pregătirea materiilor prime – este supus determinării conținutului în principii active și extractive, umidității, gradului de mărunțire (fragmentare) ș.a.

Umiditatea produsului vegetal se determină: 5,0 g de produs vegetal se trec într-o fiolă de cântărit, în prealabil cântărită. Se usucă la temperatura de 120°C - timp de 2 h, apoi se trece într-un exicator pe 30 min. Se cântărește la balanța electronică. Umiditatea produsului vegetal (x) se calculează după formula:

$$X = (a-b) \times 100 / a ;$$

în care: a - masa produsului vegetal pînă la uscare, g
b- masa produsului vegetal după uscare.

Semințele, fructele uscate, florile, mugurii folosiți la prepararea soluțiilor extractive se usucă în stare mărunțită.

Suma substanțelor extractive sau reziduul uscat se determină: 2,0 g de produs vegetal mărunțit se trec într-un balon de 250 ml, se toarnă 100 ml de extragent și se macerează timp de 4-5 h.

Printr-un filtru uscat se filtrează o parte de soluția extractivă, din care sunt luați 25 ml și trecuți într-o fiolă de cântărit. Se usucă la temperatura de 105°C . Se cântărește.

Calculul se face după formula: $A = 400 \times P/a$, în care, P - masa reziduului uscat; a - masa produsului vegetal.

Calitate. Calitatea tincturilor se determină după caracterele organoleptice, conținutul principiilor active (lista A, B), reziduu prin evaporare, concentrația alcoolului, metale grele, fer. Tincturile în care conținutul de principii active se determină prin metoda biologică se standardizează după numărul de Unități de Acțiune într-un 1ml de preparat.

Conservare. Tincturile se păstrează în ambalaje care asigură stabilitatea lor pînă la expirarea termenului de valabilitate, în locuri răcoroase și ferite de lumină.

Observații. În timpul stocării în tincturi pot apărea sedimente, tincturile se filtrează și se determină calitatea. Dacă corespund normelor de calitate prevăzute de monografia respectivă, sunt recunoscute bune pentru întrebuințare.

Probleme pentru instruire

1. Calculați cantitatea de produs vegetal și extragent necesară pentru prepararea a 100 ml tinctură de Odolean.
2. Calculați volumul de alcool de 96% necesar pentru prepararea

4. Cantitatea de alcool de 96% se determină după formula:

$$x = 180 \times 40/96 = 75 \text{ ml.}$$

Pentru prepararea 180 ml soluție hidroalcoolică de 40% se măsoară 75 ml alcool de 96% și volumul total se aduce cu apă purificată până la 180 ml ($t=20^{\circ}\text{C}$).

5. S-a luat alcaloizi (în frunze): $100 \text{ -----} 0,36$
 $20 \text{ -----} x \quad x=0,072\text{kg.}$

S-a obținut produs finit cu conținut de alcaloizi:

$$100 \text{ -----} 0,033$$

$$200 \text{ -----} x \quad x=0,066\text{kg. Pierderi } 0,072 - 0,066 = 0,006$$

Bilanțul material: $0,072 = 0,066 + 0,006$.

Tabelul bilanțului material

Tabelul 9

Sa luat, kg	Alcaloizi,kg	S-a obținut, litri	Alcaloizi,kg
Frunze de mătrăgună (conținutul de alcaloizi 0,36%)-20,0	0,072	Tinctură de mă- trăgună (conți- nutul alcaloizilor 0,033%) – 200,0 Pierderi	0,066 0,006
Total	0,072	Total	0,072

Randamentul $\eta = 0,066 / 0,072 \times 100\% = 91,66\%$; Consumul tehnologic $\varepsilon = 0,066 / 0,072 \times 100\% = 8,34\%$; $K_{\text{cons.}} = 0,072 / 0,066 = 1,092$.

6. Alcătuirea bilanțului material după alcool absolut (100%). Tot alcoolul luat ca extragent și obținut ca produs finit și recuperat este transformat în alcool absolut 100% la temperatura de 20°C .

S-a luat extragent $x = 160 \times 69,19 / 100 = 110,7$ litri alcool absolut;

În produsul finit: $x = 100 \times 66 / 100$ litri alcool absolut;

În recuperat : $x = 120 \times 32,18 / 100 = 38,6$ litri alcool absolut;

Bilanțul material după alcoolul absolut: $110,7 = 66 + 38,6 + 6,1$.

Schema tehnologică de preparare a tincturilor

Tabelul 11

Etapele și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Controlul
<p>Pregătirea extragentului:</p> <p>Calcularea cantității necesare de extragent</p>	<p>Cantitatea de extragent se calculează după formula: $V = V_1 + pk$, în care V – volumul extragentului; V_1 – cantitatea de produs finit, p – cantitatea de produs vegetal, K – coeficientul de îmbibare. În scop didactic pot fi luate valori a lui K: pentru părți aeriene, frunze -2-3; pentru scoarță, rădăcină, rizomi - 1,5.</p>	<p>Probleme de instruire Nr. 1 și 3</p>	
<p>Determinarea concentrației alcoolului</p>	<p>Se determină concentrația alcoolului cu alcoolmetru de sticlă, ținând cont de temperatură. Dacă $t^{\circ}C$ este sub sau peste $20^{\circ}C$, atunci concentrația se determină conform tabelor alcoolmetrice.</p>	<p>Cilindre, alcoolmetre de sticlă, termometre, tablele alcoolmetrice</p>	
<p>Pregătirea</p>	<p>Volumul</p>		<p>Determinarea</p>

extragentului și verificarea concentrației	<p>necesar de extragent (V) prin diluarea alcoolului concentrat se determină după regula amestecării sau după formula $x = V \times b / a$, în care x – volumul alcoolului concentrat; V – volumul necesar de extragent; a – concentrația alcoolului inițial (% volum), b – concentrația extragentului (% v)</p> <p>Volumul calculat X ml de alcool se diluează cu apă purificată până la volumul total de extragent ($t^{\circ} = 20^{\circ}C$)</p>	<p>Cilindre</p>	<p>concentrației extragentului</p> <p>Precizia diluării alcoolului $\pm 0,5\%$</p>
Pregătirea produsului vegetal.	<p>Se cântărește produsul vegetal maruntit.</p>	<p>Balante, greutăți marcate. Probleme pentru instruire Nr.1 și 3.</p>	<p>Trebuie să corespundă DAN.</p>
Extracția	<p>În percolatoare de sticlă. În interiorul percolatorului se așterne un strat de tifon pentru a evita comatarea tubului de scurgere.</p>	<p>Suport pentru percolatoare de sticlă, baghete de sticlă pentru presarea produsului vegetal.</p>	<p>Nivelul extragentului deasupra produsului vegetal trebuie să fie de 1-2cm. Se determină gradul de epuizare a produ-</p>

	Înainte de a începe lucrul percolatorul trebuie însemnat cu o etichetă: Numele studentului, grupa, denumirea. Extracția se face prin metoda de macerare fracționată sau percolare.		sului vegetal Se măsoară volumul tincturii.
Recuperarea alcoolului	Se face prin spălare cu apă sau prin distilarea produsului vegetal epuizat.		Se măsoară volumul recuperatului. Se determină concentrația alcoolului.
Purificarea tincturii	Prin decantare timp de 24- 72 ore la temperatura de 8°C și filtrare ulterioară.		Tinctura trebuie să fie transparentă.
Calitate	Conținutul în substanțe active, concentrația alcoolului sau densitate, reziduu prin evaporare, metale grele, fer. Când concentrația substanțelor active este mare, se diluează pîna la standard.	Dispozitivul pentru determinarea cantitativă a alcoolului în tincturi.	Tinctura trebuie să corespundă FR X, p.921.
Condiționare	Eticheta cu denumirea preparatului în limba latină și română se indică volu-	Flacoane de culoare oranj cu dopuri cu filet. Etichete „Intern”, „Extern”.	

	mul, numele studentului și seria. Se etichetează.		
Conservare	În recipiente bine închise la loc răcoros și ferit de lumină.		Sedimentele pot apărea la păstrare și se înlătură prin filtrare, iar tincturile se supun controlului. Dacă corespund cerințelor, sunt recunoscute bune pentru întrebuințare.
Alcătuirea bilanțului material	În conformitate cu planul individual, după alcoolul absolut sau după substanțele active.	Probleme pentru instruire nr.5 și 6.	

Tinctura de galbenele 1:10

Tinctura Calendulae 1:10

Model de Regulament tehnologic de laborator de preparare a Tincturii de gălbenele

Compartimentul I. Caracteristica produsului finit.

Descriere. Lichid transparent, de culoare galben-brună, fără miros cu gust amar. Densitatea specifică cel mult 0,902.

Calitate. Reziduu prin evaporare cel puțin 2,1%.

Conținutul de alcool cel puțin 65 %V.

Trebuie să corespundă F.R. X, p.921.

Se livrează în flacoane bine închise, a câte 50 ml.

Conservare. Se păstrează la loc răcoros, ferit de lumină.

Întrebuințări. Intern: dischinezie biliară, gastrite, ulcer gastric și duodenal, enterocolite, hemoroizi, dismenoree, candidoze, faringite. Extern: leucoree, trichomonaza, acnee, eczeme, arsuri, degeraturi, rani, ulceratii, contuzii, hematoame, stomatite, gingivite, faringite, panarițiu. Administrare: Intern: 1 linguriță tinctură diluată în 100 ml

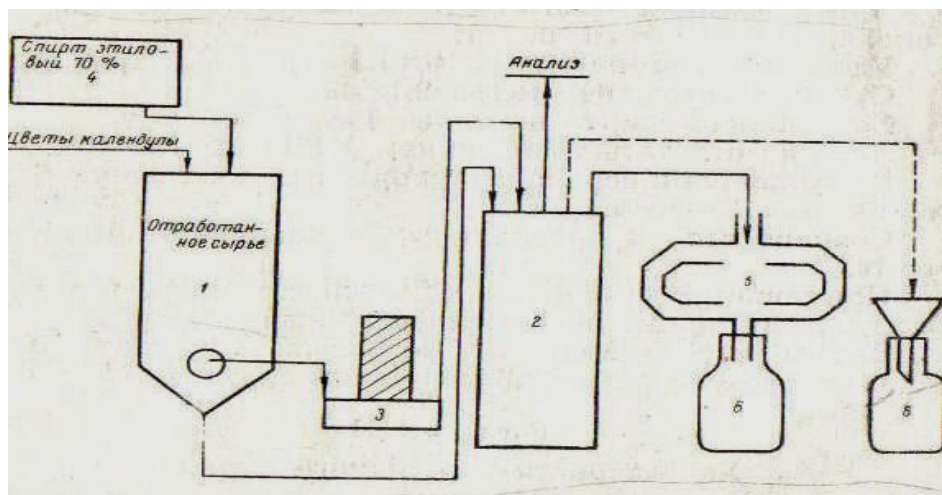
apă fiartă și racită. Extern: comprese cu produs diluat 1:2 sau spălături cu irigatorul cu produs diluat 1:50 pentru acțiune antitrichomonazică (apa utilizată pentru diluarea tincturii se fierbe și apoi se răcește).

Compartimentul II. Caracteristica materiilor prime inițiale Tabelul 12

Nr.monografiei farmaceutice	Denumirea tehnică sau comercială	Conținutul cantitativ	Calificația	Specificație de calitate
FR X, p.189	Flori de gălbenele	Nu mai puțin de 35%	-	DAN
FR X, p.99	Alcoolul etilic	95-96,7%	Rectificat	DAN
FR X, p.136	Apă purificată	-	Purificată	DAN

1kg soluție hidroalcoolică 96% conține 1,905 litri alcool 100%. Într-un kg de soluție hidroalcoolică de 70% se conțin 0,7915 litri de alcool 100%. Concentrația soluțiilor hidroalcoolice oficial se determină conform DAN cu alcoolmetrele de sticlă și metalice.

Compartimentul III. Schema utilajului de producere



Compartimentul IV. Specificarea utilajului și aparaturii Tabelul 13

Denumirea aparatului și numărul după schemă	Nr. de aparate cu aceeași destinație	Materialul	Caracteristica utilajului sau a aparatului
Percolator(1)	1	Duraluminiu, sticlă, polimeri	Capacitatea 500 ml.
Sedimetator(2)	1	Sticlă	Capacitatea 500 ml.
Presă (3)	1	Duraluminiu	Capacitatea 500 ml.
Rezervor(4)	1	Duraluminiu	Capacitatea 500 ml.
Aparat pentru filtrare(5)	5	Duraluminiu	Capacitatea 500 ml.
Flacoane(6)	5-6	Sticlă	Capacitatea 500 ml.

Compartimentul V. Descrierea procesului tehnologic**Prepararea prin metoda de Macerare fracționată**

Compoziție: Flori de gălbenele mărunțite 10g,

Alcool 70% pentru 100 ml de tinctura.

10g flori de gălbenele se aranjează uniform în percolator (1) pe un filtru din tifon, vată sau țesătură, presînd ușor cu o baghetă. Produsul vegetal se acoperă cu o hîrtie de filtru sau tifon și deasupra se pun greutateți mici. Percolatorul cu produs vegetal se trece pe stativ și sub el se pune un flacon-recipient cu etichetă, unde se indică denumirea tincturii, numele studentului și numărul grupei. Extragentul se toarnă peste produsul vegetal cu robinetul de jos deschis (sau prin partea de jos printr-o pâlnie) până la „ogîndă” 10-20mm (1-2cm). Când extragentul începe a curge din percolator, robinetul se închide, lichidul din recipient se întoarce în percolator. Percolatorul acoperit cu polietilenă sau hîrtie de pergament umectată cu apă se lasă în repaos timp de 24 de ore (macerarea). După 24 de ore se obține primul volum de soluție extractivă în volum de 25 ml (1/4 din volumul total de produs finit). În percolator din nou se adăugă extragent pînă la - „ogîndă”. După fiecare 1,5 ore se obțin încă 3 volume de soluție extractivă cu același volum ca primul, de fiecare dată adăugînd extragent curat pînă la „ogîndă”. Toate volumele de soluție extractivă se unesc și se lasă pentru sedimentare pînă la lucrarea următoare. Se filtrează și se măsoară volumul filtratului.

Compartimentul VI. Timpul prevăzut realizării operațiilor Tabelul 14

Operația	Aparatul	Elementele de lucru	Timpul		
			Regula- mentar	norm ativ	total la operație
Încărcare	Percolator	Încărcare	-	10 min	10 min
Macerare	Percolator	Macerare	24 ore	-	24 ore
Extracție	Percolator	Extracție	6 ore	-	6 ore
Sedimenta re Filtrare	Sedimentator Aparat de filtrare	Filtrare	-	30 min	30 min
Ambalare Etichetare	Flacoane	Etichetarea	-	10 min	10 min

Total 30 ore 50 minute

Compartimentul VII. Deșeurile de producție. Produsul vegetal epui-
zat și presat nu se utilizează.

Compartimentul VIII. Tehnica securității. Tinctura de gălbenele se
prepară cu respectarea regulilor securității tehnice, măsurilor antiin-
cendiară, protecției muncii și a mediului ambiant.

Compartimentul IX. Metode de analiza și controlul producerii.

Preparatul și materiile prime se normeză conform:

Tinctura de gălbenele – conform DAN.

Flori de gălbenele – conform F.R. X, p.189.

Alcool etilic - conform F.R. X, p.99.

Compartimentul X. Bilanțul material,

Bilanțul material se alcătuește după alcoolul absolut: Tabelul 15

S-a luat,ml	Alcool 100%,ml	S-a obținut, ml	Alcool 100%,ml
Alcool etilic 95%(96%)	95(96)	100 ml tinctură cu conținutul alcoolului 68% 200 ml recuperat cu conținutul alcoolului de 7%	68 14
		Pierderi	13(14)

Total: 95(96)

Total : 95(96)

Se calculează randamentul (η), consumul tehnologic (ϵ) și coeficien-
tul de consum.

Tinctură din părți aeriene de talpa-gâștei 1: 5

Tinctura Leonuri 1: 5

Compartimentul 1. Caracteristica produsului finit

Descriere. Lichid limpede, verde-brun, cu gust amar, slab aromat. La amestecarea tincturii cu o cantitate egală de apă se observă o opalescență neînsemnată.

Calitate. Conținutul alcoolului cel puțin 64%.

Reziduu prin evaporare cel puțin 1,4%.

Tinctura din părți aeriene de talpa-gâștei trebuie să corespundă cerințelor F.R. X, p.921.

Conservare. Se păstrează în flacoane bine închise, la loc răcăros și ferit de lumină.

Întrebuințări. Intern: antiastmatic (împiedică apariția senzației de sufocare), antidepresiv, astringent, calmant cardiac, calmant gastric, calmant general, cicatrizant, diminuează stările de excitație cerebrală, expectorant, hipotensiv (acționează mai degrabă în sens reglator), relaxarea vaselor sanguine care alimentează cordul și într-o anumită măsură a cordului în sine, tonic cardiac, tonic general, uterotonic (favorizează tonifierea uterului), vasoconstrictor periferic. Extern: antiinflamator, antiseptic, astringent și cicatrizant, regenerativ epitelial.

Compartimentul II, III, IV vezi regulamentul precedent.

Compartimentul V: Descrierea procesului tehnologic.

Compoziția:

Părți aeriene de talpa-gâștei mărunțită - 20g,

Soluție hidroalcoolică 70% - 100 ml.

Procesul tehnologic de preparare a tincturii din talpa-gâștei constă din etapele:

1. În percolator se trec 20 g părți aeriene uscate, mărunțite de talpa-gâștei, se presează moderat, de asupra se pune o greutate.
2. Îmbibarea și extracția.
3. Decantarea (sedimentare) și filtrarea produsului semifinit.
4. Recuperarea alcoolului din produsul vegetal epuizat;
5. Stocarea intermediară și controlul produsului semifinit;
6. Condiționare, ambalare, marcare și controlul produsului finit.
7. Depozitare.

Flacoanele cu produs finit se închid și se etichetează, se indică denumirea preparatului, numărul seriei, data preparării, volumul în recipient.

Compartimentul VI, VII, VIII vezi regulamentul precedent.

Compartimentul IX. Metodele de analiză și controlul producerii

Produsul finit și materiile prime se analizează conform F.R. X.

Tinctura din părți aeriene de talpa-gîștei,

Părți aeriene de talpa-gîștei.

Compartimentul X. Bilanțul material

Se alcătuieste după alcoolul absolut (100%), vezi ca model regulamentul preparatului precedent. Se calculează randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum. Preparatul etichetat împreună cu darea de seamă se prezintă profesorului.

Tinctura de sunătoare 1:5

Tinctura Hyperici 1:5

Compoziție: Părți aeriene de sunătoare - 20g,

Soluție hidroalcoolică de 40% pentru 100 ml tinctură.

Descriere. Lichid limpede, brun-închis, cu miros și gust specific.

Întrebuintări. Intern: stări depresive și nervoase, distrofie neurovegetativă, sindrom psihovegetativ, dischinezie biliară, stimularea funcției hepatice, enterocolite, gastrite hiperacide, ulcer gastric, hepatită cronică, colecistită. Extern: gingivite, abcese dentare, răni, arsuri, nevralgii, eczeme, dureri reumatice, hemoroizi.

Administrare: Intern: 30 picături de 3 ori pe zi diluate în puțină apă. Nu se depășește doza. Extern: 1 linguriță tinctură diluată în 50 ml apă, sub formă de comprese.

Preparare. Vezi tabelul 9.

Calitate. Densitatea cel mult 0,970 g/cm³.

Conținutul alcoolului cel puțin 56%.

Reziduu prin evaporare cel puțin 1%.

Substanțe tanante cel puțin 1%.

Calitate conform F.R. X, p.921.

Conservare. În loc răcoros și ferit de lumină.

Tinctura de salvie 1:10

Tinctura Salviae 1:10

Compoziție: Frunze de salvie - 10g

Soluție alcoolică de 70% pentru 100 ml tinctură.

Descriere. Lichid limpede, verde-brun, cu miros specific și gust aromat.

Întrebuintări. Inflamații gastrointestinale, afecțiuni cronice ale cailor biliare, diabet, bronsite cronice, nervozitate, afecțiuni vasculare,

dismenoree, transpirație, vaginita atrofică, reumatism, gingivită, abcese dentare, aftoza bucală, amigdalită, faringită, rani, contuzii, ulceratii. Administrare: Intern: 20-30 picături de 3 ori pe zi diluate în 50 ml apă. Extern: cataplasme.

Preparare. Vezi tabelul 9.

Calitate. Densitatea cel mult 0,890.

Reziduu prin evaporare cel puțin 1,4%.

Conținutul alcoolului cel puțin 65%.

Conservare. În recipiente bine închise. În loc răcoros și ferit de lumină.

Tinctură de odolean 1:5

Tinctura Valerianae

Compoziție: (F.R. X, p.934),

Rizomi și rădăcini de valeriană - 20g

Soluție hidroalcoolică de 70% cantitate necesară pentru 100 ml tinctura.

Descriere. Lichid limpede, roșu-brun, cu miros și cu gust caracteristic, reacție slab acidă.

Întrebunțări: Sedativ, inhibitor al secrețiilor gastrice, antispastic, antiemetic, inhibitor neuromuscular, antihipertensiv. Administrare: Intern: până la dispariția simptomelor: - 10 picături x 3/zi - în migrene, urticarie, hipertiroidie, cardiopatie; - câte 15-20 picături x 3/zi - în cazul celorlalte afecțiuni.

Prepararea. Vezi tabelul 9.

Calitate. Reziduu prin evaporare cel puțin 4,5%.

Conținutul de alcool cel puțin 52,5%.

Conținutul de acid izovalerianic cel puțin 0,2%. Se determină prin titrare cu soluție 0,1 N hidroxid de sodiu. Se livrează în flacoane din sticlă bine închise câte 50 ml.

Conservare. În loc răcoros, ferit de lumină.

Tinctura de izmă bună 1:20

Tinctura menthae 1:20

Compoziție: (F.R. X, p.931),

Frunze de mentă mărunțite - 5g

Ulei eteric de mentă- 5g

Alcool 90% pentru 100 ml tinctură.

Descriere: Lichid limpede, verde, cu miros și gust de mentă.

Întrebunțări. Intern: analgezic ușor, antiemetic, antifermentativ

ușor, antiseptic gastro-intestinal puternic, antispastic, antitusiv mediu-slab, bacteriostatic bun, calmant al colicilor hepatobiliare, calmant psihic ușor, carminativ, coleretic și colagog mediu-slab, diuretic mediu-slab, expectorant bun, febrifug bun, împiedică somnul (în doza puternică) relaxant-sedativ ușor, stimulent și excitant pentru aparatul digestiv și circulator, stimulent respirator, stomahic mediu-slab, sudorific, tonic nervos, vasocinstructor, vermifug slab. Extern: antifungic ușor, antiseptic, antispastic, calmant și antiinflamator la nivelul pielii. Administrare: Intern - se ia de regulă 1 linguriță de tinctură diluată în 100ml de apă de 3-4 ori/zi. Combinațiile de tinctură de mentă cu alte tincturi se iau în aceeași doză și de asemenea diluate în apă.

Preparare. 5,0g de frunze de izmă bună (uscate) moderat se tasează în percolator, peste se pune o plasă cu o greutate și se adaugă extragent pînă la "ogîndă". Se macerează 24 de ore, după care se obține prima porțiune de produs finit, greutatea căreia trebuie să fie 1/4 din masa totală a preparatului. În percolator se toarnă extragent proaspăt. Peste 1-1,5 ore se obține a doua porțiune de produs finit, în aceeași cantitate ca și prima, în timpul zilei de lucru, peste 1-1,5 ore se obțin 4 porțiuni de produs finit. Produsul vegetal epuizat se presează, iar soluția extractivă se unește în sedimentator, cu porțiunile de produs finit obținut. Apoi se adaugă și se dizolvă uleiul volatil de mentă. Se testează chimic, apoi tinctura se filtrează prin 3 straturi de tifon în flacoane tarate cîte 100 ml. Se etichetează.

Calitate. Conținutul alcoolului cel puțin 75,0%.

Conținutul de ulei volatil cel puțin 5,0%.

Calitate conform F.R. X, p. 931.

Conservare. În recipiente din sticlă oranj, în loc ferit de lumină.

Lucrarea de laborator nr. 7

Tema: Preparate extractive din plante. Tincturi preparate prin percolare și prin dizolvarea extractelor.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare a tincturilor prin metoda de percolare și prin dizolvarea extractelor.

Întrebări teoretice

1. Clasificarea și nomenclatura tincturilor.
2. Esența metodei de percolare la prepararea tincturilor.
3. Prepararea tincturilor prin dizolvarea extractelor.
4. Recuperarea și rectificarea extragentului.
5. Standardizarea tincturilor.
6. Conservarea tincturilor.

Bloc informativ

Tincturile pot fi: simple (obținute prin extracția unui singur produs vegetal) și compuse (obținute prin extracția mai multor plante). Tincturile au fost propuse pentru prima dată de Paracelsus (1493-1541). La tincturile compuse se referă: Tinctura amară, elixirul pectoral sau de lemn dulce, ș.a.

Tincturile compuse se prepară și prin metoda de percolare, care de obicei se accelerează prin circulația extragentului. La început se pregătește un amestec omogen din părțile mărunțite ale produselor vegetale, se umectează uniform cu o cantitate suficientă de extragent. Se lasă pentru 4 ore să se îmbibe. În interiorul percolatorului se așterne un strat filtrant de tifon peste care se tasează ușor produsul vegetal umectat. Extragentul poate fi adăugat în percolator atât prin partea de sus, cât și prin partea de jos. Când extragentul se toarnă prin partea de sus, pentru înlăturarea aerului din produsul vegetal umectat robinetul inferior se lasă deschis pînă la apariția primelor picături de extragent, apoi robinetul se închide iar extragentul se adaugă pînă la „ogîndă”. Percolatorul se acoperă și se lasă pe 24-48 de ore, după care începe **percolarea**. Ea se efectuează cu viteza de 1/48 parte din volumul percolatorului pe oră, pînă la consumarea extragentului. Pe toată perioada de extracție produsul vegetal trebuie să fie permanent acoperit cu extragent.

Viteza de scurgere a tincturii din percolator poate fi calculată prin formulele: $V = \pi \times d^2 \times h(\text{ml}) / 4 \times 24 \times 60(\text{min})$,

În care: d - diametrul percolatorului, cm;

h - înălțimea coloanei de produs vegetal, cm.

Când extracției se supune o cantitate mică de produs vegetal viteza percolării se determină după formula: $X = K\sqrt{C}$, în care

X - numărul de picături de tinctură pe minut;

K – constantă egală în mediu cu $\frac{1}{2}$ ($K = \frac{1}{2}$ pentru o cantitate mică de produs vegetal și $K = \frac{3}{4}$ la o cantitate mare de produs vegetal uscat (mai mare de 10 kg));

C - masa produsului vegetal uscat, g.

Extragentul se adaugă cu viteza egală cu viteza de scurgere a soluției extractive din percolator.

Tinctura se lasă la rece pe 2-3 zile apoi se filtrează.

În cazul, când percolatorul se alimentează cu extragent prin partea de jos, când se lucrează cu cantități mari de produs vegetal, aerul este substituit de jos în sus. Alimentarea cu extragent de jos în sus se efectuează sub presiunea coloanei de extragent, din rezervoare instalate mai sus ca percolatoarele.

Prin altă modificare a percolării produsul vegetal se mărunțește, se umectează și se lasă pentru îmbibare 4 ore; în percolator se introduce produsul vegetal îmbibat și se lasă pe 24 de ore. Soluția extractivă se scurge cu viteza de 1 ml/min până la obținerea $\frac{4}{5}$ din volumul tincturii, dacă ea nu conține substanțe active lista A, B.

Pentru țesuturile vegetale dure, compacte, se preferă un grad de mărunțire avansat, la fel ca și în cazurile când extracția se realizează cu alcool concentrat, eter sau alt solvent organic.

Dacă tinctura conține substanțe active din lista A, B, atunci se percolează până la $\frac{3}{4}$ din volumul cerut, se standardizează și după necesitate se diluează cu extragent până la concentrația necesară.

Prin dizolvarea extractelor dense și uscate se prepară tincturi din produse vegetale care nu se supun mărunțirii sau posedă acțiune nocivă asupra organismului (ex. tinctura de nucă vomică, tinctura de aloe). Semințele de nucă vomică și frunzele uscate de aloe se mărunțesc foarte greu și produc un praf cu gust amar și înțepător, fapt ce a determinat prepararea tincturilor prin dizolvarea extractelor uscate, ușurând lucrul personalului. Dizolvarea extractelor în extragentul prevăzut necesită un rezervor cu capac și puțin timp. Soluțiile obținute se filtrează. Extragentul rămas în produsul vegetal după presare, nu poate fi înlăturat complet.

Pentru a evita pierderile de extragent și pentru a spori rentabilitatea extracției, alcoolul este recuperat (regenerat) (adică izolat și întors din nou în procesul de producere).

Recuperarea extragentului se efectuează prin două metode:

- substituirea alcoolului din produsul vegetal epuizat cu apă și
- antrenarea cu vapori de apă a produsului vegetal.

Substituirea alcoolului cu apă se obține prin spălarea produsului vegetal în percolator, după terminarea procesului de extracție, cu o cantitate de 3-3,5 ori mai mare de apă. Recuperatul obținut conține 5-10% alcool și componente solubili extrași la spălarea cu apă, are culoarea și mirosul caracteristic produsului vegetal, și poate fi folosit pentru diluarea extragentului la prepararea aceleiași tincturi.

Recuperarea alcoolului prin antrenare cu vapori de apă (distilare) se folosește aceeași instalație, ca și la prepararea apelor aromatice. Distilarea produsului vegetal cu vapori de apă duce la obținerea unui recuperat cu conținutul alcoolului de 12-15%, cu miros specific a produsului vegetal, din care s-a obținut. La fel ca și în cazul precedent, recuperatul poate fi folosit drept extragent numai la prepararea aceluiași produs finit.

Rectificarea este procesul de concentrare al alcoolului prin distilarea repetată pînă la concentrația 95-97%V. Simultan are loc și purificarea alcoolului etilic de diferite impurități. În scopuri medicale este utilizat în exclusivitate, alcoolul rectificat, cu grad înalt de puritate. Rectificarea alcoolului se realizează în instalații speciale – coloane de rectificare, care funcționează după principiul în contracurent.

Conținutul de substanțe active în tincturi se determină prin mai multe metode: metoda chimică (alcaloizii, substanțele tanante, uleiurile volatile, acizii organici); metoda biologică (heterozide cardiotonice, substanțe amare).

Metodele generale de cercetare și identificare a tincturilor includ: determinarea caracterelor organoleptice, determinarea concentrației alcoolului și substanțelor active, reziduiului uscat, metalelor grele.

Caractere organoleptice. Tincturile trebuie să fie limpezi, să păstreze gustul și mirosul produsului vegetal din care se obțin. Sedimentele apărute în timpul păstrării se filtrează și din nou se verifică calitatea tincturii. Dacă avizul este pozitiv, ele pot fi utilizate.

Concentrația alcoolului în tinctura se determină prin una din metode: sau antrenare cu vapori de apă (distilare) sau după temperatura de fierbere a tincturii (F.R. X, IX.C.18).

Reziduu prin evaporare (sau substanțele extractive). 5 ml de tinctură într-un tigelu tarat, se vaporizează pe baia de apă, apoi se usucă la temperatura de 100-105°C timp de 2 ore. Reziduu prin evaporare se recalculează pentru 100 ml de tinctură (F.R. X, p. 922).

Metale grele. 5 ml tinctură se vaporizează pe baia de apă. La

3. Se calculează astfel:

$760\text{mm} - 752\text{mm} = 8\text{mm}$ a coloanei de mercur.

$1\text{ mm Hg} \text{-----} 0,04^\circ\text{C}$

$8\text{ mm Hg} \text{ - - - - - } x^\circ\text{C}$

$$X = 8 \times 0,04 / 1 = 0,32^\circ\text{C}$$

$80,9^\circ\text{C} + 0,32^\circ\text{C} = 81,22^\circ\text{C}$ (a fost efectuată corecția la presiunea normală). Concentrația alcoolului cu temperatura de fierbere $81,22^\circ\text{C}$, la presiunea 752mm Hg , conform Anexei 5 constituie 66%.

4. Concentrația alcoolului în tinctura cu reziduul uscat 0,35% și concentrația aproximativă a alcoolului 65% se calculează:

$$X = A + (10 \times B / A) = 65 + (10 \times 0,35 / 65) = 65,05\%$$

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește conform planului individual.

Preparați:

1. 50 ml tinctură de lăcrimioare prin percolare.
2. 50 ml tinctură de mătrăgună prin percolare.
3. Verificarea calității produselor finite.
4. Recuperarea alcoolului din produsul vegetal epuizat.
5. Alcătuiți bilanțul material după alcoolul absolut și după substanțele active.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Tinctura de lăcrimioară 1:10

Tinctura Convallariae 1:10

Compoziție: Părți aeriene de lăcrimioară mărunțită – 5,0g
Alcool 70% pentru 50 ml de tinctură.

Descriere. Lichid transparent, brun-verde, cu reacție acidă, cu miros caracteristic și cu gust amar.

Întrebuintări. Principalele indicații ale preparatelor de Convallaria: insuficiența cardiacă ușoară sau medie, precum și în tratamentele prelungite ale formelor cronice când este necesară o terapie lipsită de efecte secundare. În tulburările de conductibilitate a stimulilor și alte tulburări nervoase ale activității cardiace, în leziunile cardiace, în leziunile cardiace la sportivi, în insuficiența aortică și mitrală, în infarctul cardiac și în scleroza coronarelor. Se recomandă de asemenea bătrînilor cu forme bradicardice de insuficiență cardiacă. Sunt contraindicate la bolnavii decompensați, cu stază pulmonară, la bolnavii cu gastroenterite catarale, cu afecțiuni acute ale ficatului, rinichiului

și splinei, în degenerescența grasă a miocardului. Ca tonic cardiac, recomandat în cazul de intoleranță a digitalei sau în tratamentul digitalic sub formă de infuzie 6-10g la 180 mg se ia o lingură de 3-4 ori pe zi. Se utilizează numai cu avizul medicului.

Preparare. Metoda de percolare (tabelul 11). Produsul vegetal epuizat stors se trece în retorta aparatului de distilare și se antrenează cu vapori de apă.

Alcătuirea bilanțului material (Vezi lucrarea de laborator nr.7).

Calitate. Identificarea, determinarea conținutului substanțelor active conform DAN. Densitatea cel puțin 0,910.

Conținutul alcoolului cel puțin 64%.

Un mililitru de preparat trebuie să se conțină 10,4-13,3 UAB sau 2-2,5 UAP. Activitatea tincturii se verifică anual prin metoda biologică.

Ambalare. Flacoane a câte 25; 50 ml.

Conservare. În recipiente din sticlă oranj, la temperatura camerei.

Tinctura de mătrăgună 1:10

Tinctura Belladonnae 1:10

Compozitie: (F.R. X, p.927)

Frunze de mătrăgună mărunțite - 10,0g

Acid clorhidric 100g/l - 10,0g

Soluție hidroalcoolică de 10% pentru 100 ml tinctură.

Descriere. Lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic și cu gust amar (toxic), reacție acidă.

Întrebuințări. Anticolinergic folosit ca antispastic.

Preparare. Metoda de percolare (vezi blocul informativ). Alcătuirea bilanțului material (după conținutul alcaloizilor sau a alcoolului absolut).

Calitate. Identificarea, determinarea conținutului substanțelor active F.R. X, p.927-928. Conținutul alcoolului cel puțin 35%. Reziduu prin evaporare cel puțin 1,0%. Conținutul standard de alcaloizi 0,027-0,033%, exprimați în hiosciamină.

Ambalare. În flacoane bine închise a câte 25, 50 ml.

Conservare. *Separandum.*

Lucrarea de laborator nr. 8

Tema: Preparate extractive. Extracte. Extracte fluide.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare ale extractelor fluide prin diferite metode de extracție și aprecierea calității lor în conformitate cu DAN.

Întrebări teoretice

1. Extracte. Generalități.
2. Clasificarea extractelor.
3. Esența metodelor de producere a extractelor fluide: macerare, macerare fracționată, macerare fracționată accelerată, metoda de extracție bazată pe contracurent, percolare, repercolare
4. Determinarea gradului de epuizare a produsului vegetal.
5. Avantajele repercolării.
6. Utilajul folosit la prepararea extractelor fluide.
7. Controlul calității extractelor fluide.

Bloc informativ

Extractele (Extracta) reprezintă extracții concentrate din produse vegetale.

După extragentul folosit la extracție deosebesc:

extracte apoase - Extracta aquosa

extracte alcoolice - Extracta spirituosa

extracte eterice - Extracta aetherea

extracte uleioase - Extracta oleosa

După consistența lor extractele pot fi:

1. fluide - Extracta fluida - lichide colorate;
2. moi - Extracta Spissa - mase vîscoase care conțin cel mult 20% materii volatile;
3. uscate - Extracta sicca - pulberi cu umiditatea sub 5%.

Extractele fluide sînt soluții extractive hidro-alcoolice concentrate obținute din produse vegetale uscate, fără sedimente insolubile, destinate preparării individuale de medicamente. Conținutul de substanțe active în fiecare mililitru de extract fluid este echivalent cu conținutul substanțelor active în 1 gram de produs vegetal, adică dintr-o parte-masă (în g, kg) de produs vegetal standard se obține o parte-volum (în ml, litri) de extract fluid (uneori 2 părți-volum), cu condiția extracției depline a substanțelor active. Această regulă este valabilă numai pentru extractele fluide.

Se observă, că în general, solventul este acela care determină

metoda de extracție. Când solventul este apa, extracția se face prin macerare, când solventul este alcoolul sau un alt lichid volatil, extracția se face prin percolare. Ca extragent la prepararea extractelor fluide sînt folosite soluții hidroalcoolice de 20-70%. Pentru epuizarea completă a produsului vegetal prin metoda de percolare se recomandă de luat pentru fiecare parte-masă de produs vegetal 4-10 părți-volum de extragent.

Cantitatea de extragent necesară la prepararea extractelor fluide prin alte metode de preparare se calculează în baza coeficientului de îmbibare.

Extractele fluide sunt miscibile cu solventul folosit la preparare, cu care, la necesitate se diluează.

Descriere. Extractele fluide sînt lichide limpezi, colorate, cu miros și gust caracteristic componentelor produsului vegetal din care se obțin. Sînt miscibile cu solventul folosit la preparare. Se tulbură prin diluarea cu apă.

Preparare. Etapele procesului tehnologic de preparare a extractelor, în general sunt:

1. Pregătirea materiilor prime și materialelor necesare producerii;
2. Obținerea soluției extractive;
3. Purificarea soluției extractive;
4. Vaporizarea soluției extractive (consistența semisolidă);
5. Uscarea soluției extractive (pentru extractul uscat);
6. Controlul calității;
9. Condiționare, ambalare.

Etapele procesului tehnologic de preparare a extractelor fluide sunt:

1. Pregătirea produsului vegetal;
2. Pregătirea extragentului;
3. Umectarea produsului vegetal și extracția;
4. Decantarea și filtrarea soluției extractive;
5. Recuperarea alcoolului din produsul vegetal epuizat;
6. Stocarea intermediară și controlul produsului semifinit;
7. Condiționare, ambalare, marcare și controlul produsului finit.
8. Depozitare.

FR X, p.419 indică pentru fabricarea extractelor fluide 4 procedee: macerare, macerare repetată, percolare, dizolvarea extractelor uscate (în cantități mici, în farmacie).

Macerare fracționată accelerată. Produsul vegetal uscat și mărunțit se încarcă cantitativ egal în trei percolatoare. În prima zi în

percolatorul nr.1 se adaugă extragent pînă la „ogîndă”, se mace-rează timp de 6 h. Soluția extractivă obținută mai întîi se scurge apoi se adaugă ca extragent în percolatorul nr.2. În percolatorul nr.1 se adaugă extragent curat. Macerarea în ambele percolatoare, se efectuează timp de 16-18 h.

A doua zi, în percolatorul nr.3 se adaugă soluția extractivă obținută din percolatorul nr.2. În percolatorul nr.2 se adaugă soluția extractivă obținută din percolatorul nr.1. În percolatorul Nr.1 din nou se toarnă extragent proaspăt. Peste 6-7 ore din percolatorul nr.3 se obține prima porțiune de produs semifinit – extract fluid, în cantitate egală cu masa produsului vegetal încărcat în percolator (ce constituie aproximativ 1/3 din cantitatea totală de produs semifinit). Soluția extractivă din percolatorul nr.2 se trece în percolatorul Nr.3, iar în percolatorul nr.2 se toarnă soluția extractivă obținută din percolatorul nr.1. Din produsul vegetal epuizat in percolatorul nr.1 se recuperează alcoolul. Macerarea în percolatoarele rămase continuă timp de 16-18 h.

În ziua a treia, din percolatorul nr.3 se obține a doua porțiune de produs semifinit – extract fluid, în aceeași cantitate ca și prima. Soluția extractivă din percolatorul nr.2 se trece în percolatorul Nr.3. Din produsul vegetal epuizat se recuperează alcoolul. După 6-7 h din percolatorul nr.3 se obține ultima porțiune de produs semifinit. Toate porțiunile de produs semifinit obținute se unesc, se amestecă și se lasă pentru decantare. Apoi se filtrează. Produsul semifinit filtrat se supune controlului calității. Dacă este necesar produsul semifinit poate fi diluat cu același extragent. Raportul *produs finit* : *produs vegetal* constituie 1:1.

În cazul când extractele fluide sunt folosite la prepararea infuziilor și decocturilor durata macerării se micșorează de la 6-7 ore pînă la 2-3 h. A doua zi din percolatorul nr.3 se obține prima porțiune de produs semifinit – extract fluid, în cantitate dublă cu masa produsului vegetal încărcat într-un percolator (ce constituie aproximativ 1/3 din cantitatea totală de produs semifinit – extract fluid). Peste fiecare 2-3 ore din percolatorul nr.3 se obțin încă două porțiuni de produs semifinit – extract fluid, trecând porțiunile de soluție extractivă din percolatorul 2 în 3, din 1 în 2 iar în primul percolator se toarnă extragent curat. Toate trei porțiuni de produs semifinit – extract fluid se unesc, se amestecă și se lasă pentru decantare. Apoi se filtrează și se supune controlului calității. Raportul **produs finit** : **produs vegetal** constituie 1:2.

Percolare. Produsul vegetal se umectează într-un vas închis timp de 4-6 h, după care produsul vegetal îmbibat se trece în percolat cu robinetul de scurgere deschis, se adaugă extragent prin partea de sus până la “oglină”, apoi robinetul de scurgere se închide, iar lichidul ce s-a scurs se readuce în percolator). Se lasă pentru 24-48 h. Percolarea sau trecerea extragentului prin produsul vegetal se face lent, cu viteza extragentului de 1/48-a parte din volumul de lucru al percolatorului pe oră, ca și la prepararea tincturilor (se deosebește numai prin colectarea **percolatului** – soluției extractive).

La prepararea extractelor fluide prin metoda de percolare (din 100g de produs vegetal) sunt colectate două porțiuni de produs semifinit: prima, mai concentrată cu principii active, în cantitate de ~ 85% din masa produsului vegetal, se colectează într-un vas aparte, a doua – mai diluată, în cantitate de ~ 500 - 800 ml, obținută până la epuizarea deplină a produsului vegetal sau a extragentului, se colectează în alt vas. Soluția extractivă (500 – 800ml) se concentrează în vaporizatorul cu vid până la cantitatea de ~ 15% în raport cu masa produsului vegetal. Concentratul se amestecă cu prima porțiune de produs semifinit. După decantare și filtrare produsul semifinit – extract fluid, dacă este necesar, se diluează cu același extragent pînă la conținutul standard de substanțe active sau pînă la volumul corespunzător concentrației extractului, adică raportului **produs vegetal : produs finit** 1:1, sau din 100 g produs vegetal se obțin 100 părți-volum de extract fluid. Această metodă se aplică rar, vaporizare unei porțiuni de produs semifinit – extract fluid poate provoca inactivarea principiilor active.

Repercolare. Extractele fluide pot fi obținute și prin metoda de repercolare, numită și “percolare repetată sau multiplă”. Metoda permite obținerea soluțiilor extractive concentrate fără vaporizare. În acest caz pe primul plan se situează capacitatea de extracție și proprietățile extragentului.

În toate modificările de repercolare, inițial produsul vegetal se umectează, apoi se macerează. Soluția extractivă se scurge din percolator cu viteza de 1/24-1/48 parte din volumul de lucru al percolatorului pe oră.

Dacă trei percolatoare se încarcă cu cantități descrescânde (5:3:2) de produs vegetal, extragentul trece prin primul percolator în al doilea, iar din acesta în al treilea. Colectarea soluțiilor extractive concentrate din percolatoare se face în cantități crescînde (2:3:5),

fără vaporizare. Așa se efectuează repercolarea prin divizarea produsului vegetal în părți inegale.

Dacă trei percolatoare se încarcă cu cantități egale de produs vegetal, porțiunile de produs semifinit – extract fluid se obțin în cantități egale cu cantitatea de produs vegetal din percolator. Repercolarea se face în contracurent, astfel încât, cu extragent curat se extrage numai produsul vegetal din primul percolator, produsul vegetal din percolatoarul 2 se extrage cu soluția extractivă obținută în percolatorul 1, iar produsul vegetal din percolatorul 3 se extrage cu soluția extractivă obținută în percolatorul 2.

Sînt și alte variante ale metodei de repercolare, repercolarea prin divizarea produsului vegetal în părți egale cu ciclul de lucru continuu sau periodic.

Produsele semifinite - extractele fluide obținute prin diferite metode de extracție se sedimentează la temperaturi sub +8°C timp de 24-72 ore, apoi se filtrează.

Unele extracte fluide se prepară prin dizolvarea extractului dens sau uscat în extragentul respectiv.

Epuizarea deplină a produsului vegetal se determină după:

- decolorarea soluției extractive,
- densitatea soluției extractive (nu se deosebește de densitatea solventului), sau
- reacțiile de identificare a substanțelor extractive sunt negative.

Metoda de repercolare permit obținerea soluțiilor extractive concentrate, în care substanțele active rămân în starea lor nativă, nemodificate la acțiunea temperaturilor ridicate, la fel se cheltuie o cantitate mai mică de extragent.

Recuperarea alcoolului se efectuează prin aceleași metode, ca și la prepararea tincturilor.

Controlul calității. Extractele fluide sunt supuse controlului calității după normele interne sau F.R. X, p.419. Se controlează: aspectul, concentrația în principii active, conținutul în alcool (după temperatura de fierbere), conținutul de metale grele, fer, reziduu prin evaporare.

a) Concentrația principiilor active. Trebuie să corespundă prevederilor DAN (pentru fiecare extract în parte).

Extractele fluide cu conținut de principii foarte active se dozează și se aduc prin diluare (cu extragent sau cu același extract cu concentrația mai mică) la conținutul normativ corespunzător.

b) Conținutul în alcool (după temperatura de fierbere a extractului

fluid).

c) Metale grele. 0,1 g extract fluid se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric. La reziduul obținut se adaugă 1 ml acetat de amoniu soluție saturată, neutralizată în prealabil la fenolftaleină cu hidroxid de sodiu 100 g/l și se încălzește, treptat și cu precauție pe sită. Amestecul se diluează cu 5 ml apă și se filtrează într-o eprubetă printr-un filtru cu porii fini, spălat în prealabil cu acid acetic 10 g/l, apoi cu apă încălzită la aproximativ 70°C. Creuzetul și filtrul se spală cu 3 ml apă, soluția se completează cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (cel mult 0,01 mg ion de plumb).

d) Fer. 0,3 g extract moale, în prealabil uscat la 105°C timp de 3h se calcinează cu acid sulfuric. Reziduul obținut la calcinare, prelu-crut conform prevederilor p.c) se completează cu apă la 50 ml. 7,5 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (cel mult 0,03 mg ion fer).

e) Reziduu prin evaporare. 2 g extract fluid se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cântărire, cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cântărită; se usucă la 105°C timp de 3 h, se cântărește și se raportează la 100 g extract fluid.

Condiționare. Repartizarea extractelor fluide în recipiente de condiționare primară se efectuează în instalații automatizate, prin metoda volumetrică, care oferă un randament maxim. Extractele fluide se condiționează în flacoane de sticlă de culoare brună, de capacitate mică.

Conservare. Extractele fluide se păstrează în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferite de lumină, la temperaturi de +8-15°C , ferit de lumină (F.R. X, p.421).

Întrebuintări. Extractele fluide se utilizează ca formă farmaceutică. La fel ele pot intra în compoziția unor formule magistrale și industriale, pentru uz intern sau extern: soluții, spălături, gargarisme.

Observații. Extractele fluide păstrate în condiții necorespunzătoare pot să-și modifice concențrația, prin evaporarea solventului; de asemenea, pot suferi procese de descompunere: reacții de hidroliză, oxidare, cu apariția de sedimente. F.R. X prevede un termen de valabilitate de 2 ani, după care se verifică conținutul; dacă extractele fluide sunt corespunzătoare, ele se mai pot folosi 1 an. La temperaturi sub +8°C extractele fluide pot forma sedimente. În acest caz, se admite, ca și la tincturi, utilizarea lichidului decantat.

Probleme pentru instruire

1. Calculați cantitatea de extragent necesară la prepararea 100ml extract fluid 1:1 prin metodele de repercolare și extracție în contracurent, dacă coeficientul de îmbibare a produsului vegetal este egal cu 3,0.
2. Câți litri de alcool 90% trebuie de adăugat la 200 litri de recuperat cu concentrația 8%, ca să se obțină soluție hidro-alcoolică de 70%?. Câți litri de soluție hidroalcoolică de 70% se vor obține după amestecare și care va fi masa alcoolului?
3. Cîte kilograme de alcool 96,5% trebuie pentru întărirea a 110kg de recuperat de 10,3%, ca să se obțină soluție hidro-alcoolică de 40%.
4. Cît timp necesită obținerea primei porțiuni de soluție extractivă la prepararea unui extract fluid 1:1 din 100 g produs vegetal, dacă viteza percolării este 0,08 ml/min?
5. Preparați 180 litri extract fluid de odolean 1:2 prin repercolare cu divizarea produsului vegetal în părți inegale 5:3:2.
6. Preparați 180 litri de extract fluid de odolean 1:2 prin metoda de repercolare propusă de Bossin pentru trei percolatoare.
7. Explicați procesul de producere a extractelor fluide prin metoda de repercolare propusă de Ciulcov N.A.
8. Alcătuiți schema de preparare a unui extract fluid 1:1 din 5 kg de produs vegetal prin percolare cu ciclul terminat și neterminat în patru percolatoare.

Model de rezolvare

1. Cantitatea extragentului necesară pentru prepararea extractelor fluide prin metodele indicate se calculează după formula:

$$V_1 = V + pK, \quad K = 3$$

Pentru extractul 1:1 $V_1 = 100 + 100 \times 3 = 400$ ml extragent

Pentru extractul 1:2 $V_2 = 100 + 50 \times 3 = 250$ ml extragent.

2. Cantitatea alcoolului de 90%, necesară pentru întărirea recuperatului se calculează după regula amestecării;

90	↘		↙	62	20 părți-volum -----62 părți-volum
		70			200 litri ----- x
8	↗		↘	20	x = 620 litri soluție hidroalcoolică de 90%.

Volumul soluției hidro-alcoolice de 70% la 20°C se calculează:

200 litri + 620 litri + cantitatea de apă, pînă la 820 litri, ținînd cont de fenomenul "contractției".

Masa soluției hidro-alcoolice de 70% se determină conform tabelor alcoolmetrice nr.6 prin determinarea concentrației (%V) la 20°C și a volumului de alcool absolut în soluție, sau conform tabelor alcoolmetrice nr. 5.

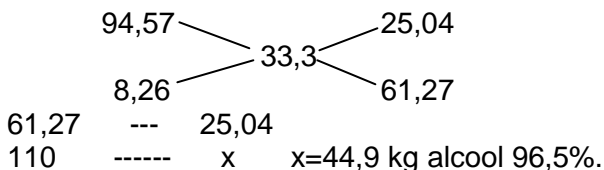
70 litri-----100 litri

x ----- 820 litri x=574 litri alcool absolut.

0,7915 litri alcool absolut -----1kg soluție hidroalcoolică de 70%,
574 litri -----xkg x=725,21kg soluție hidroalcoolică de 70%.

3. Transformăm concentrația din %volum în concentrația %masă. Conform tabelor alcoolmetrice nr.1 concentrației 40%V îi corespunde concentrația 33,3%*m*, 96,50%V - 94,57%*m* iar 10,30%V - 8,26%*m*.

Cantitatea de alcool concentrat se determină conform "regulii amestecării":



4. Obținerea primei porțiuni de soluție extractivă concentrată în volum de 85 ml, prin percolare cu viteza 0,08 ml/min va dura 1063min sau 17,7 h.

0,08 ml-----1 min
85 ml ----- x x=1063 min= 17,7 ore.

5. 90kg produs vegetal se divizează în trei părți: 45 kg, 27 kg și 18 kg și pe rând se percolează. Extragentul curat se adaugă în percolato-rul nr.1. Produsul finit se obține din fiecare percolator în cantitate crescîndă (2:3:5), în cazul dat 18, 27, 45 litri. La prepararea unui extract fluid în raportul 1:2, volumul soluțiilor extractive se dublează.

6. 90kg produs vegetal se împarte în trei părți egale cîte 30 kg, pe rând se percolează, adăugînd extragent curat în percolatorul nr.1. Soluția extractivă din percolatorul nr.1 se trece în percolatorul nr.2 pentru îmbibare, macerare și percolare, iar din el, pentru o prelu-

crare analogică a produsului vegetal în percolatorul nr.3. Din percolatorul nr.3 peste 96 h se obține volumul de produs finit în cantitate dublă față de masa produsului vegetal luat în trei percola-toare (180litri).

7. Produsul vegetal se divizează în părți egale, cantitatea cărora trebuie să asigure timp de o lună, extragerea în contracurent în bateria formată din 3-5 percolatoare. Procesul extracției are două perioade: de pregătire și de lucru. În perioada de pregătire are loc încărcarea succesivă a percolatoarelor, extragentul curat, ca regulă se adaugă în percolatorul nr.1. Soluția extractivă în părți 1+2 se trece dintr-un percolator în altul pentru îmbibare și macerare, fără a scurge produsul finit. În perioada de lucru zilnic are loc scurgerea produsului finit din percolatorul cu produs vegetal proaspăt, în cantitate egală cu masa produsului vegetal într-un percolator. La sfârșitul lunii toate percolatele și soluțiile extractive sedimentate după presarea produsului vegetal epuizat se unesc. Astfel se obține extractul fluid 1:1.

8. Produsul vegetal se împarte în patru părți egale câte 1,25 kg. Prima parte se percolează cu extragent curat. Percolatul se împarte în 1kg de extract (80% din produsul vegetal încărcat în percolator) și prima porțiune de soluție extractivă, cu care se percolează a doua parte de produs vegetal. Percolatul se împarte în 1,25 kg de extract (100% din produsul vegetal încărcat în percolator) și a doua porțiune de soluție extractivă, cu care se percolează partea a treia de produs vegetal. Partea a patra de produs vegetal se percolează cu porțiunea a treia de soluție extractivă (ca și a doua). În cazul ciclului continuu (neterminat) din 5 kg de produs vegetal se obțin 4,75 kg produs finit și porțiunea a patra de soluție extractivă, folosită ulterior pentru extracție. În cazul ciclului terminat porțiunea a patra este vaporizată pînă la 0,25 kg.

Produs finit: $1 + 1,25 + 1,25 + 1,25 + 0,25 = 5\text{kg}$.

Lucrul practic independent

1. Lucrul practic se îndeplinește conform planului individual de lucru. Preparați:
2. 100 ml Extract fluid 1:1 de crușin.
3. 100 ml Extract fluid 1:1 de piper de baltă.

4. 100 ml Extract fluid 1:1 de urzică.
5. 100 ml Extract fluid 1:1 de păducel.
6. Recuperarea extragentului din produsul vegetal epuizat.
7. Controlul calității extractului.
8. Alcătuirea bilanțului material după conținutul de substanțe extractive sau după conținutul de alcool absolut.
9. Lista extractelor fluide 1:1 și 1:2 înregistrate în RM, cu indicarea extragentului, principiilor active, întrebuițări în medicină.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Extract fluid de crușin 1:1
Extractum Franquulae fluidum 1:1

Compoziție (FR X, p.423),

Scoarță de crușin mărunțită - 100,0

Soluție hidroalcoolică de 80% cantitate necesară pentru
100ml extract.

Descriere. Lichid limpede, brun-închis, cu miros caracteristic, cu gust amar și astringent.

Preparare. Metoda de percolare. Vezi tabelul Nr. 10.

Schema tehnologică de preparare a extractelor fluide Tabelul 16

Etapile și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Controlul
Pregătirea extragentului: calcularea cantității lui	Depinde de metoda prin care este preparat extractul. Dacă prin metoda de percolare se folosește o cantitate de 7-9 ori mai mare decât masa produsului vegetal. Prin alte metode, cantitatea de extragent se determină, ținând cont de coeficientul de îmbibare, după formula: $X = nV +$		

	<p>pK, în care : V – volumul extractului, ml; p - masa produsului vegetal, g, K – coeficientul de îmbibare (pentru părți aeriene, frunze =2-3; pentru scoarță, rădăcini, rizomi -1,5) n – numărul de volume de extragent, necesar pentru epuizarea deplină a produsului vegetal.</p>		
Pregătirea extractului și controlul concentrației	În laborator calculul se efectuează după volum.	Vezi tema „Tincturile” problema Nr.2	
Pregătirea produsului vegetal	Produsul vegetal mărunțit se cîntărește.	Balanțe, greutăți marcate.	
Extracția produsului vegetal	Se efectuează prin metodele: percolare, repercolare, macerare fracționată, în contracurent.	Suporturi, percolatoare greutăți marcate (sticlă, porțelan) recipiente cu capacitatea 100-200ml	“Oglinda”. Volumul extractelor.
Recuperarea extragentului din produsul vegetal epuizat.	Prin antrenare cu vapori de apă sau prin spalare cu apă.	Aparatul pentru distilare cu vapori de apă.	Măsurarea volumului de recuperat și determinarea concentrației ținînd cont de temperatură.
Filtrare	Extractul obținut se lasă pentru decantare într-un vas închis, la loc răcoros timp de citeva zile, se filtrează, printr-un filtru uscat din hîrtie, se masoară volumul		Temperatura nu mai sus de 80°C.

Standardizare	1. Conținutul de substanțe active. 2. Concentrația alcoolului conform FR X. 3. Determinarea rezidului uscat. 5ml de extract fluid se trec într-un bix tarat. Se vaporizează pe baia de apă, se usucă timp de 3 ore la 100-105°C în dulapul de uscare. 4. Conținutul metalelor grele.	Băi de apă, dulapuri de uscare, aparatul pentru distilarea alcoolului, pipe-te, picnometre, termometre, termostate.	
Conservare	În flacoane bine închise, la loc ferit de lumină.		Temperatura 12-15°C
Alcătuirea bilanțului material	după alcoolul absolut.	Tema „Tincturile” Problema Nr.6.	

Calitate. Determinarea conținutului de hidroximetilantrachinone (cel puțin 1,5%). Reziduu prin evaporare cel puțin 18,0%.

Determinarea conținutului metalelor grele.

Determinarea conținutului alcoolului (cel puțin 54%).

Conservare. În vase bine închise, în loc ferit de lumină.

Întrebuințări. Purgativ.

Extract fluid de piper de baltă 1:1

Extractum Polygoni hydropiperis fluidum 1:1

Compoziție:

Părți aeriene de piper de baltă - 100,0

Alcool 70% cantitate necesară pentru 100 ml extract.

Descriere. Lichid limpede, verde-brun, cu miros aromat, cu gust amar astrigent .

Cantitatea de produs vegetal și extragent se calculează:

1. Produs vegetal:

Cantitatea de părți aeriene de piper de baltă pentru preparare a 100 ml extract fluid în raport 1:1 este egală cu 100,0.

2. Extragentul:

Vezi tabelul nr.16. Pentru acest caz $n=7$, $k=3$.

Preparare. Metoda de macerare fracționată accelerată (vezi blocul informativ).

Standardizare. Conținutul de substanțe tanante. Reziduu prin evaporare. Conținutul metalelor grele. Concentrația alcoolului cel puțin 64%.

Conservare. În flacoane bine închise, la loc ferit de lumină.

Întrebuințări: Hemostatic.

Extract fluid de urzică 1:1 **Extractum Urticae fluidum 1:1**

Compoziție:

Frunze de urzică mărunțite - 100,0

Alcool 50% cantitate necesară pentru 100 ml de extract.

Descriere. Lichid limpede, brun cu nuanță verzuie, cu gust puțin amar.

Preparare. Vezi tabelul nr.16.

Standardizare. Vezi tabelul nr.16.

Densitate. Cel mult $0,995\text{g/cm}^3$. Concentrația alcoolului cel puțin 41%. Reziduu prin evaporare cel puțin 7%.

Conservare. În flacoane bine închise, la loc ferit de lumină.

Întrebuințare. Hemostatic.

Extract fluid de păducel 1:1 **Extractum Crataegi fluidum 1:1**

Compoziție:

Fruite de păducel - 100,0

Soluție hidroalcoolică de 70% cantitate necesară pentru
100 ml extract.

Descriere. Lichid limpede, vișiniu-închis, cu miros aromat și cu gust dulce.

Întrebuințări. Remediu folosit la dereglările funcționale ale activității cardiace.

Preparare. Prin percolare, vezi tabelul nr.16. Calcularea cantității necesare de produs vegetal și de extragent - vezi tabelul nr. 16 ($n = 6$, $K = 2$).

Standardizare. Vezi tabelul nr.16. Concentrația alcoolului cel puțin 55%, reziduu prin evaporare 18%.

Conservare. În flacoane bine închise, la loc răcoros ferit de lumină.

Lucrarea de laborator nr.9

Tema: Preparate extractive. Extracte moi.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare ale extractelor moi prin diferite metode de extracție și aprecierea calității conform DAN.

Întrebări teoretice

1. Extracte moi. Definiție.
2. Metode de obținere a soluțiilor extractive.
3. Descrierea procesului tehnologic.
4. Concentrarea soluției extractive.
5. Controlul calității.
6. Conservare.

Bloc Informativ

Extractele moi (Extracta spissa) reprezintă preparate extractive vâscoase, semisolide, colorate cu conținut de principii active native, obținute din produse vegetale, uneori fără de substanțele-balast. La temperatura camerei nu se varsă, dar se întind în fire sau fișii. Conțin cel mult 25% umiditate.

Soluțiile extractive din care se obțin extractele moi se prepară prin diferite metode de extracție:

- macerare fracționată;
- percolare;
- repercolarea accelerată;
- extracția în contracurent;
- extracția cu circulația extragentului.

Etapetele procesului tehnologic de preparare a extractelor moi:

1. Pregătirea produsului vegetal și extragentului;
2. Umectarea produsului vegetal și extracția;
3. Decantarea și filtrarea soluției extractive;
4. Recuperarea extragentului din produsul vegetal epuizat (după caz);
5. Concentrarea soluției extractive - produs semifinit prin vaporizare;
6. Stocarea intermediară și controlul produsului semifinit;
7. Condiționare, ambalare, marcare și controlul calității produsului finit;
8. Depozitare.

În practica industrială soluțiile extractive pentru prepararea extractelor moi se obțin mai frecvent într-o baterie formată din 6 percolatoare prin metoda de extracție a produsului vegetal în contracurent.

Extragentul se toarnă în primul percolator prin partea inferioară. Aceasta permite substituirea eficientă a aerului și înlăturarea acțiunii negative a canalelor și cavităților cu vid din produsul vegetal. Soluția

extractivă din primul percolator se trece în percolatorul doi, din percolatorul doi se trece în percolatorul trei, etc. Pe tot parcursul extracției, în primul percolator se toarnă doar extragent curat. Când toate percolatoarele din baterie sunt în lucru, toate 6 porțiuni de soluție extractivă - produs semifinit se colectează din ultimul percolator, înlăturînd produsul vegetal din percolatoare pe măsura epuizării lui. Timpul extracției produsului vegetal în fiecare percolator este de 72 h, iar procesul tehnologic total de extracție durează 6 zile (144 h).

În dependență de caracterul și cantitatea substanțelor-balast (pectine, mucilajii, amidon, compuși proteici ș.a.) se folosesc diferite metode de purificare a soluțiilor extractive:

- sedimentare (cu etanol, acetonă, săruri de metale grele, sulfura de amoniu);
- fierbere;
- absorbție (cu caolină, bentonita amoniacală, oxid hidrat de aluminiu).

Concentrarea soluțiilor extractive. Se face prin vaporizare în vid la temperatura de 50-60°C și presiunea 600-650 mm a coloanei de Hg pînă la consistența necesară. În cazul soluțiilor extractive alcoolice sau celor care au fost purificate prin sedimentare cu etanol, mai întîi se înlătură alcoolul (prin metode fără vid), apoi se vaporizează în vid soluția extractivă rămasă.

Vaporizarea (concentrarea) soluțiilor extractive ca proces fizic constă în încălzirea soluției extractive pentru înlăturarea parțială sau totală a extragentului volatil sub formă de vapori. Vaporizarea ca proces de transformare a lichidului în vapori are loc nu numai de pe suprafața lui, dar se formează în tot volumul de soluție. Eliminarea vaporilor din soluție are loc odată cu creșterea temperaturii, cînd presiunea vaporilor deasupra soluției se egalează cu presiunea atmosferică.

Cînd se vaporizează soluțiile cu conținut de principii active nevolatile în starea de vapori trece numai solventul. Vaporizarea asigură concentrarea soluțiilor cu conținut mic de principii active sau în unele cazuri, permite cristalizarea substanței dizolvate.

Vaporizarea soluțiilor poate fi realizată: -la presiune atmosferică normală, -sub vid sau -la presiune ridicată. Vaporii obținuți la evaporarea lichidelor se numesc **secundari**. Vaporii secundari trec în condensator, unde se condensează, micșorându-și volumul se transformă în lichid.

În practica industrială se folosește pe larg vaporizarea lichidelor sub vid. Această metodă asigură păstrarea principiilor active în stare nativă, deoarece odată cu sporirea vidului se micșorează temperatura de fierbere a soluției, crește diferența dintre temperatura vaporilor ca agent de căldură și temperatura lichidului care fierbe, se micșorează suprafața schimbului de căldură și pierderile de căldură.

Vaporizarea se efectuează în aparate cu acțiune ordinară sau multiplă, dintre care se folosesc vaporizatoare tip rotor cu flux direct, vaporizator cu vid circulator, vaporizator cu spumă ș.a.

În vaporizatorul cu vid presiunea de lucru scade la răcirea aburului secundar cu apă. În prezența aerului, care pătrunde în aparat prin neetanșeitățile lui, a conductei, sau se aduce în condensator cu apa pentru răcire, presiunea în condensator se egalează cu suma presiunilor parțiale a aburilor saturați și a aerului. Astfel, mărimea vidului din condensator se micșorează în prezența aerului și trebuie înlăturat cu pompa cu vid. În condensatorul vaporizatorului, de obicei, se menține o presiune egală cu 0,1-0,2 atm, care corespunde temperaturii de condensare 45-60°C.

Fenomene secundare la vaporizarea în vid. Vaporizarea sub vid a soluțiilor, mai ales a soluțiilor extractive cu conținut de saponozide, deseori se complică prin formarea de spumă și de stropi antrenați odată cu vaporii. Aceste fenomene pot genera pierderi materiale esențiale și o impurificare a condensatului.

În funcție de tipul vaporizatoarelor cu vid procesul de concentrare a soluțiilor extractive poate decurge mai neuniform în straturile imediat apropiate de pereții aparatului, unde temperatura este mult mai înaltă decât în alte straturi, îndepărtate de suprafața de încălzire. Astfel, soluția saturată poate repede să devină suprasaturată iar substanțele dizolvate se depun pe suprafața de încălzire formând o crustă (lat. *incrustare* - a acoperi cu lamele, carapace).

Procesul de vaporizare se însoțește și de pierderi de temperatură în urma depresiunilor de temperatură, depresiunilor hidrostatice și depresiunilor hidraulice.

Depresiunea de temperatură - este diferența dintre temperatura de fierbere a soluției și temperatura aburului secundar (sau temperatura de fierbere a solventului) și depinde de natura solventului și a substanței dizolvate, de concentrația soluției și de valoarea presiunii, la care se efectuează fierberea. Depresiunea de temperatură poate atinge valori de 5-8°C.

Depresiunea hidrostatică explică efectul hidrostatic, odată cu creș-

terea temperaturii de fierbere a coloanei cu soluție crește și presiunea hidrostatică. Depresiunea hidrostatică poate atinge 1-3°C.

Depresiunea hidraulică apare la transportarea soluției prin conducte. Forțele de frecare dintre pereții conductei și soluție duc la apariția rezistenței hidraulice. În rezultat, presiunea în conductă se micșorează, iar odată cu ea se micșorează și temperatura soluției (~cu 1,5-2°C).

Controlul calității. Extractele moi sunt supuse controlului calității după normele interne sau FR X, p.419-421. Se controlează: aspectul, concentrația în principii active, conținutul metalelor grele, ferului, pierderi prin uscare.

a) dozare principii active. Trebuie să corespundă prevederilor DAN (pentru fiecare extract în parte).

Extractele moi care conțin principii foarte active se dozează și se aduc prin diluare cu pulberi inerte, solubile și nehigroscopice (lactoza, zahăr, glucoza, sau cu același extract cu concentrația mai mică) la concentrația în principii active prevăzută.

b) Metale grele. Cel mult 0,04%. 0,5 g extract moale, în prealabil uscat la 105°C timp de 3 h se calcinează cu acid sulfuric. Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la "Controlul limitelor pentru impurități anorganice" (IX.C.13) se completează la 200 ml cu apă. 10 ml din această soluție se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

c) Fer. Cel mult 0,04%. 0,3 g extract moale, în prealabil uscat la 105°C timp de 3h se calcinează cu acid sulfuric. Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la "Controlul limitelor pentru impurități anorganice" (IX.C.13) se completează cu apă la 50 ml. 7,5 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

d) pierderi prin uscare. Cel mult 20-25%. 1 g extract moale amestecat într-o fiolă de cântărire cu 2 g nisip se ține la 105°C timp de 3h, se cântăresc și se raportează la 100 g extract.

Pentru extractul moale cu conținut de umiditate peste 25%, se mai repetă vaporizarea (concentrarea). La extractul moale cu conținutul de umiditate sub 25%, se adaugă apă purificată.

Condiționare. Extractele moi se condiționează în borcane de sticlă de culoare brună sau de porțelan, bine închise, cu dopuri parafinate. Se recomandă utilizarea de substanțe deshidratante, ca silicagelul anhidru.

Conservare. Extractele moi se păstrează în recipiente de capacitate mică, bine închise, la temperaturi de +8-15°C, ferite de lumină (FR X, p.421).

Întrebări. Extractele moi nu se utilizează decât prelucrate într-o formă farmaceutică; ele pot intra în compoziția unor formule magis-trale și industriale, pentru uz intern sau extern *semisolide*: unguente, *solide*: ovule, supozitoare, pulberi, comprimate.

Observații. Extractele moi se alterează mai ușor decât extractele uscate sau fluide; ele pot fixa sau pierde apa; sunt invadate de microorganismele și fungi; pot fi supuse unor descompuneri, prin procedee enzimatic; la lumină și căldură se alterează mai rapid.

Probleme pentru instruire

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru prepararea 20 g extract moale (umiditatea 25%) din produsele vegetale:
 - rădăcină de lemn-dulce, cu conținut de 25% substanțe extractive, extrase cu soluție de 0,25% de amoniac,
 - rădăcină de păpădie, cu conținut de 40% substanțe extractive, extrase cu apă;
 - frunze de trifoi de baltă, cu conținut de 26% substanțe extractive, extrase cu apă fierbinte.
2. S-au obținut 20g de extract moale cu conținutul umidității 30%, Determinați pînă când trebuie vaporizat extractul, ca umiditatea să fie cel mult 25%.
3. S-au obținut 20g extract moale cu umiditatea 16%. Aduceți conținutul umidității la standard (25%) ?

Model de rezolvare

1. Teoretic, în extractul moale se conțin 25% umiditate, adică, substanțe extractive se conțin 75%.

Calculăm cantitatea de substanțe extractive care se conțin în 20 g extract standard :

$$75 \text{ g} \text{ -----} 100 \text{ g}$$

$$x \text{ -----} 20 \text{ g} \quad x = 15 \text{ g} \text{ substanțe extractive.}$$

Pentru obținerea 15g substanțe extractive trebuie luată Rădăcină de lemn-dulce :

$$100 \text{ g} \text{ ----} 25 \text{ g}$$

$$X \text{ -----} 15 \text{ g}$$

$$X = 60 \text{ g rădăcină de lemn-dulce.}$$

Analogic se găsește, cantitatea de rădăcină de păpădie necesară - 37,5g, frunze de trifoi - 57,7g.

Cantitatea de extragent se calculează, reieșind din prescripția farmacopeei, de ex. pentru rădăcină de lemn-dulce:

100g-----800 părți

60g -----x x = 480 părți

Extragentul se împarte în două porțiuni: 300 și 180 părți.

2. Extractul moale se evaporă pînă la 18,7 g, adică trebuie înlăturate 1,3g de apă. În extractul obținut se conțin substanțe extractive:

70 g-----100 g

x ----- 20 g x =14 g substanțe extractive.

Extract moale cu umiditate standardă se va obține:

100 g-----75 g

x -----14 g x =18,67 g extract moale.

3. Ca să se aducă umiditatea preparatului la standard, trebuie adăugate 2,4 g de apă purificată. În 20 g extract moale cu umiditatea 16% se conțin substanțe extractive:

100g ----- 84g

20g ----- x x= 16,8g substanțe extractive.

Extract moale-standard se va obține:

100g - - - 75g

x ---- 16,8g x=22,4g extract moale.

Apă trebuie de adăugat: 22,4g-20g = 2,4g.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se efectuează conform planului individual.

Preparați :

1. 20g extract moale din rădăcină de lemn-dulce.
2. 20g extract moale de mătrăgună.
3. 20g extract moale de pelin.
4. 20g extract moale de păpădie.
5. 20g extract moale de trifoi de baltă.
6. 20 g extract moale de odolean.
7. Controlul calității extractelor moi.
8. Alcătuirea listei cu extracte moi înregistrate în RM, cu indicarea extragentului, metodei de preparare, întrebuințări.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Extract moale din rădăcina de lemn-dulce
Extractum Glycyrihizae spissum

Compoziție:

Rădăcină de lemn-dulce fragmentată 90,0g

Soluție de amoniac de 0,25% - 360 – 900 ml.

Descriere. Masă densă, de culoare brună, cu miros slab și cu gust dulce. La amestecarea cu apă formează o soluție coloidală.

Calcularea cantităților de produs vegetal și extragent.

Calcularea cantității de produs vegetal: - conținutul de substanțe extractive în extractul moale standard este de 75%, în produsul vegetal - substanțe extractive nu mai puțin de 25%.

Ex.:1) Ce cantitate de substanțe extractive se conțin în 300g de extract moale?

100g extract moale-----75g

300g -----x g $x = 300 \times 75/100 = 225 \text{ g.}$

2) Cît produs vegetal trebuie luat pentru prepararea extractului cu conținut de 225g substanțe extractive?

100g ----- 25g substanțe extractive

x -----225g $x = 100 \times 225/25 = 900 \text{ g.}$

Calcularea cantității de extragent: pentru extragerea deplină a principiilor active trebuie 4-10 volume de extragent în raport cu masa produsului vegetal.

Observații: Pentru produsele vegetale care ușor se supun extracției se iau 4-5 volume de extragent, iar pentru cel ce greu se supune extracției - 9-10 volume de extragent.

Preparare. Pregătirea produsului vegetal. Rădăcina de lemn-dulce se fragmentează pînă la 1mm și se trece într-un vas de sticlă cu capacitatea 0,5-1litru.

Pregătirea extragentului. Soluția de 0,25% de amoniac se pregătește prin diluarea soluției de 10% cu apă purificată. Extragentul - soluția de amoniac 0,25% extrage cel mai bine acidul glicerizinic. În prima porțiune de extragent se adăugă soluție de cloroform 0,5% pentru a spori extracția și a micșora timpul de macerare.

Extracția produsului vegetal se face prin metoda de macerare dublă. În percolatorul cu produs vegetal se toarnă 5 volume de soluție amoniac 0,25%. Se macerează cu capacul închis la temperatura camerei, cu amestecare periodică timp de 48 h (pînă la 7 zile). După macerare soluția extractivă-produs semifinit se colectează într-un vas aparte. În percolator se toarnă a doua porțiune de extragent (3 volume). Se macerează 24 h. A doua porțiune de soluție ex-

tractivă-produs semifinit se colectează, iar produsul vegetal epuizat se trece între 2 straturi de tifon și se presează la presa hidraulică. Lichidul obținut în urma presării se unește cu produsul semifinit și se măsoară volumul total.

Purificarea soluției extractive-produs semifinit. Soluția extractivă-produs semifinit obținut se sedimentează timp de 12 h la temperatura +8-10°C. Soluția extractivă purificată se fierbe timp de 3 ore. La soluție se adaugă 3-5% (din volumul soluției) de suspensie de caolină sau talc mărunțit cu apă, se amestecă și se lasă în repaos pentru 3-7 zile la loc răcoros. Lichidul limpede de deasupra sedimentului se filtrează cu filtrul cu vid prin pâlnia lui Beuchner.

Vaporizarea se efectuează sub vid pînă la consistența extractului moale. Extractul moale se colectează într-un flacon tarat.

Controlul calității. Caracterele organoleptice, umiditatea cel mult 25%, conținutul de metale grele cel mult 0,04%, conținutul de acid glicerizinic cel puțin 14%.

Întrebuințări. Expectorant și edulcorant.

Extract moale de mătrăgună **Extractum Belladonnae spissum**

Compoziție:

Frunze sau părți aeriene de mătrăgună fragmentată
Alcool 20% – cantitate necesară.

Descriere. Masă densă, brun-închisă, cu miros specific.

Preparare. Calcularea cantității de produs vegetal și extragent: vezi exemplul pentru extractul din rădăcină de lemn-dulce.

Pregătirea produsului vegetal: părțile aeriene și frunzele de mătrăgună se mărunțesc pînă la 8 mm, se cern și se cîntăresc.

Extracția produsului vegetal se efectuează prin metoda de macerare fracționată accelerată (vezi tema “Extracte fluide”). Soluția extractivă obținută se supune sedimentării într-un loc răcoros timp de 12 h. Se adaugă 2% de suspensie de caolină sau talc mărunțit cu apă. Lichidul limpede se separă de sediment și se filtrează prin hîrtia de filtru în filtrul cu vid. Filtratul transparent se concentrează în vaporizatorul cu vid la presiune normală pînă la consistența necesară.

Controlul calității: Caractere organoleptice, dozarea principiilor active, umiditatea, conținutul de metale grele.

Întrebuințări. Colinolitic.

Concervare. În vase închise etanș, în locuri uscate, ferite de lumină.

Extract moale de pelin Extractum Absinthii spissum

Compoziție:

Părți aeriene de pelin fragmentate 100g
Apă de cloroform(1:200) cantitate necesară
Alcool 95% cantitate necesară.

Observații. Din 100g părți aeriene de pelin se obțin 20-25g extract moale.

Descriere. Masă densă brun-închisă, cu miros aromat specific, cu gust amar.

Preparare. Pregătirea produsului vegetal: părțile aeriene se fragmentează pînă la 1-2 mm, se cern și se cîntăresc.

Pregătirea extragentului: apa de cloroform se prepară prin amestecarea energetică a 1,0 g de cloroform cu 200 ml de apă purificată.

Extracția produsului vegetal se efectuează prin metoda de percolare. Pentru extracția 100 g produs vegetal prin metoda de percolare trebuie 600-1000 ml apă de cloroform (vezi tema „Tincturi”). Soluția extractivă se lasă să sedimenteze timp de 24h și se filtrează.

Soluția extractivă se concentrează în vaporizatorul cu vid la presiune normală pînă la masa egală cu masa produsului vegetal luat. Soluția extractivă concentrată se purifică cu aceeași cantitate de alcool, în sediment trec proteinele, pectinele, alte substanțe-balast ușor solubile în apă, iar principiile active – sesquiterpenele rămân în extract. Alcoolul se recuperează prin volatilizare în aparatul de distilare. Extractul dens se cîntărește.

Extractul de pelin poate fi obținut și fără de a fi purificat cu alcool. Astfel extracția se face cu apă fierbinte la temperatura de 70°-80°C prin metoda de macerare cu circularea extragentului printr-un schimbător de căldură de trei ori, fiecare dată timp de 4 h. Prima porțiune se vaporizează în vaporizatorul cu vid pînă la consistența de extract moale. Porțiunile II și III se vaporizează pînă la 1/3 din volum. Purificarea se face în centrifuga de separare prin decantare pînă când se obține o soluție limpede. Soluția extractivă purificată se vaporizează pînă la consistența de extract moale și se unește cu primul extract.

Controlul calității. Caracterele organoleptice, umiditatea cel mult 25%, conținutul de metale grele cel mult 0,04%.

Conservare. În vase etanș închise, în loc uscat și ferit de lumină.

Întrebuințări. Oregigen. Parte componentă a prearatelor folosite ca tonic amar, stomahic, vermifug, emanagog.

Extract moale de păpădie Extractum Taraxaci spissum

Compoziție:

Rădăcini de păpădie mărunțite

Apă de cloroform (1:200) – cantitate necesară.

Descriere. Masă densă, brună, solubilă în apă. Soluția apoasă (1:100) este de culoare brun-galbenă. Se admite opalescență care nu depășește etalonul opacității nr. 2.

Preparare. Se prepară prin metoda de macerare dublă. Cantitatea prescrisă de produs vegetal - rădăcini de păpădie mărunțite se umectează cu un volum de 5 ori mai mare de apă de cloroform și se macerează într-un vas închis la temperatura camerei timp de 48 h, După macerare soluția extractivă se colectează într-un flacon, iar rădăcinile se presează la presa hidraulică. Rădăcinile presate se mai macerează o dată cu un volum de 3 ori mai mare de solvent timp de 24h, agitând încontinuu. Soluțiile extractive obținute astfel se unesc în același flacon. Soluția extractivă se purifică prin adăugare de adsorbent la rece. Se măsoară volumul total al soluției extractive obținute și se adaugă 3-5% de suspenzie de caolină sau talc în 1,5 părți de apă. Amestecul se agită și se lasă pentru 72 h la temperatura de 8 -10°C, după care lichidul limpede se separă de sediment (atent). Se filtrează prin hîrtie de filtru în filtrul cu vid. Vaporizarea se efectuează sub vid pînă la consistența extractului moale.

Controlul calității. Caracterele organoleptice, umiditatea cel mult 25%, conținutul de metale grele cel mult 0,04%.

Întrebuințări. Rădăcinile de păpădie sunt considerate un remediu natural în tratamentul unor variate afecțiuni datorită acțiunii acestora asupra organismului: depurativă, sudorifică, diuretică, stimulatorie, fiind utilizate și ca tratament cosmetic pentru un ten sănătos.

Extract moale de trifoi de baltă Extractum Menyanthidis spissum

Compoziție:

Frunze de trifoi de baltă

Apă fiartă - cantitate necesară.

Descriere. Extract dens, brun-închis, cu miros slab caracteristic și cu gust foarte amar. Solubil în apă. La amestecarea cu apă formează opalescențe.

Preparare. Se prepară prin metoda de macerare dublă. Cantitatea calculată de frunze mărunțite (problema pentru instruire nr.1) se

umectează cu un volum de 5 ori mai mare de apă purificată fierbinte. Se macerează timp de 6 h, agitând des.

Soluția extractivă se colectează într-un vas aparte, produsul vegetal se presează la presa hidraulică și din nou se macerează cu un volum de 3 ori mai mare de apă fierbinte. După 3h soluțiile extractive obținute se unesc în același flacon, iar produsul vegetal epuizat din nou se presează. Purificarea la fel ca și la extractul moale de pădăie. Vaporizarea se face sub vid pînă la consistența extractului moale.

Controlul calității. Caracterile organoleptice, umiditatea - cel mult 25%, conținutul de metale grele - cel mult 0,04%.

Întrebuințări. Tonic amar – eupeptic, util în toate formele de dispepsie. Emenagog, antitiroidian, febrifug, stimulează funcțiile hepatice, produce echilibru neurovegetativ, ajută la apariția menstruelor întârziate. Stimulează funcțiile hepatice, le echilibrează pe cele neurovegetative, favorizează procesele digestive, mărește acțiunea hipoglicemiantă a adrenalinei, este un bun tonic, stimulează pofta de mâncare.

Extract moale de odolean **Extractum Valerianae spissum**

Compoziție:

Rizomi și rădăcini de odolean fragmentată 100,0g

Alcool etilic 40% - cantitate necesară.

Descriere. Extract moale, brun-închis, cu miros caracteristic și gust amăru. Prin amestecare cu apă în proporție de 1:10 se obține o soluție tulbure, cu reacție acidă la hîrtia de turnesol albastră.

Preparare. Se prepară prin percolare, conform prevederilor de la « Extracta ».

Lucrarea de laborator nr. 10

Tema: Extracte uscate. Extracte uleioase.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare ale extractelor uscate prin diferite metode și efectuarea controlului calității lor conform DAN.

Întrebări teoretice :

1. Extracte uscate. Generalități.
2. Etapele procesului tehnologic de preparare a extractelor uscate .
3. Obținerea soluțiilor extractive la prepararea extractelor uscate.
4. Uscarea extractelor. Tipuri de uscătorii.
5. Extracte uleioase.

Bloc-informativ

Extractele uscate (*Extracta sicca*) se prezintă sub formă de pulberi, cu aspect uniform, sub formă de lamele sau de masă spongioasă care se pulverizează ușor; sunt higroscopice. Umiditatea (pierderi prin uscare) sub 5%.

Nomenclatura extractelor uscate variază, necățînd la condițiile de preparare dificile. Extractele uscate (de crușin, revent, lemn-dulce, siminoc) care nu se diluiază cu substanțe auxiliare fac parte din grupul extractelor cu *conținut nelimitat* de principii active.

Extractele uscate cu conținut de principii active din lista A, B (mătrăgună) se diluiază cu substanțe auxiliare - lactoză, glucoză și fac parte din grupul de extracte cu *conținut limitat* de principii active.

Etapele procesului tehnologic de preparare a extractelor uscate pot fi diferite. Dacă extractul uscat se prepară din extract moale *etapele sunt:*

- a) pregătirea materiilor prime;
- b) prepararea soluției extractive;
- c) filtrarea soluției extractive;
- d) vaporizarea (concentrarea) soluției extractive;
- e) uscarea, mărunțirea produsului semifinit;
- f) controlul calității produsului semifinit;
- g) ambalare, marcare, controlul calității produsului finit.

Dacă extractul uscat se prepară prin uscare directă a soluției extractive filtrate etapele procesului tehnologic de preparare sunt:

- a) pregătirea materiilor prime;
- b) prepararea soluției extractive;
- c) filtrarea soluției extractive;

- d) uscarea, cernerea produsului semifinit;
- e) controlul calității produsului semifinit;
- f) ambalare, marcare, controlul calității produsului finit.

Prima etapă (în ambele cazuri) include cântarirea, mărunțirea, cernerea produsului vegetal, măsurarea, pregătirea extragentului.

Etapa a doua include: umectarea produsului vegetal, obținerea soluției extractive prin diferite metode de extracție - macerare dublă, percolare, repercolare, extracția prin circularea extragentului, extracția în contracurent. Soluțiile extractive pentru prepararea extractelor uscate se prepară la fel ca și soluțiile extractive pentru prepararea extractelor moi (tema „Extracte moi”).

Purificarea soluțiilor extractive pentru prepararea extractelor uscate include purificarea:

- a) prin sedimentare,
- b) prin vaporizare până la $\frac{1}{2}$ din volum cu adaugarea unei cantități duble de alcool etilic 95%,
- c) prin fierbere.

După sedimentare, lichidul se decantează, iar sedimentul se filtrează.

Soluțiile extractive se concentrează până la obținerea unei mase vâscoase, care conține cel mult 25% umiditate (materii volatile) în vaporizatorul cu vid la temperatura 50-60°C și presiunea 500-600mm Hg.

Uscarea extractelor moi se efectuează în dulapuri de uscare cu vid, în uscătorii cu bandă rulantă, în uscătorii în pat fluid, la fel și în uscătorii cu sorbție, cu ultrasunet și cu curenți de frecvență înaltă.

Uscarea directă a extractelor fluide se face direct în uscătorii cu cilindri sub vid, în uscătorii prin pulverizare, în uscătorii cu ultrasunet și în cele prin sublimare.

Controlul calității. Extractele uscate sunt supuse controlului calității după normele interne sau F.R. X, p.419. Se controlează: aspectul, concentrația în principii active, conținutul de metale grele, fer, pierdere prin uscare.

- a) Concentrația principiilor active.

Extractele uscate cu conținut de principii foarte active se dozează și se aduc prin diluare cu pulberi inerte, solubile și nehidroscopice la concentrația în principii active prevăzută.

- b) Metale grele. 0,5 g extract uscat se calcinează cu acid sulfuric. La reziduul obținut se adaugă 1 ml acetat de amoniu soluție saturată, neutralizată în prealabil la fenolftaleină cu hidroxid de sodiu

100 g/l și se încălzește, treptat și cu precauție pe sită. Amestecul se diluează cu 5 ml apă și se filtrează într-o eprubetă printr-un filtru cu porii fini, spălat în prealabil cu acid acetic 10 g/l, apoi cu apă încălzită la aproximativ 70°C. Creuzetul și filtrul se spală cu 3 ml apă, soluția se completează cu apă la 200 ml. 10 ml din această soluție se compară cu soluție-etalon (cel mult 0,04mg ion de plumb).

c) Fer. 0,5 g extract uscat se calcinează cu acid sulfuric. Reziduu obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor pentru determinarea metalelor grele, se completează cu apă la 50 ml. 7,5 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (cel mult 0,04 mg ion fer).

d) Pierdere prin uscare. 1 g extract uscat într-o fiolă de cântărire, în prealabil cântărită se usucă la 105°C timp de 3 h, se cântărește și se raportează la 100 g extract fluid.

Conservarea extractelor uscate se face în flacoane închise etanș, câte 100g (să se excludă umectarea extractelor).

Extractele uleioase reprezintă soluții de principii active din plante medicinale în uleiuri vegetale. În trecut, extractele uleioase (uleiuri medicinale) se întâlneau frecvent în nomenclatura preparatelor galenice, obținându-se din plante cu conținut de alcaloizi, uleiuri volatile, ș.a. prin macerare în ulei de măsline, încălzit pînă la 60-70°C.

Procesul tehnologic începe cu pregătirea materiilor prime și materialelor necesare producerii, apoi produsul vegetal se umectează cu alcool sau cu amestec de alcool și soluție de amoniac. Soluțiile extractive obținute astfel reprezintă extracte fluide tipice, numai că la extracția principiilor active, în acest caz, se folosește ulei vegetal.

Probleme pentru instruire

1. Cum de adus pînă la standard 100kg de extract uscat de mătrăgună cu conținutul de alcaloizi 2%?
2. Cîte kg de extract uscat de mătrăgună se vor obține din 150kg de produs vegetal standard?
3. De adus la standard 100kg extract uscat de lemn-dulce care conține 20% de glicerol ?

Modele de rezolvare

1. Pentru a aduce la conținutul standard (0,75%) la 100kg de extract uscat trebuie adăugate 166,6kg de lactoză.
2. Din 150kg de produs vegetal standard se vor obține 60kg de extract uscat în raportul 1:2.

3. Se aduce la standard (14%), adăugând 43kg de lactoza sau dextrină, conform calculului: $X = P \times b/a$; $P = X \times a/b = 100 \times 20/14 = 143\text{kg}$, de unde $143\text{kg} - 100\text{kg} = 43\text{kg}$.

Lucrul practic independent

Lucrul practic trebuie îndeplinit conform planului individual.

Preparați :

1. 20g de extract uscat din rădăcină de lemn-dulce.
2. 20g extract uscat de mătrăgună.
3. 20g extract uscat de revert.
4. 100g extract uleios de mătrăgună.
5. 100g extract uleios de sunătoare.
6. Controlul calității extractelor obținute.
7. Alcătuirea bilanțului material.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Extract uscat din rădăcină de lemn-dulce

Extractum Glycyrrhizae siccum

Compoziție:

Rădăcină de lemn-dulce fragmentată - 20,0

Soluție de amoniac 0,25% - cantitatea necesară.

Descriere. Pulbere uscată, fină, galben-brună, cu miros slab specific, cu gust dulce. La agitare cu apa formează o soluție coloidală spumoasă.

Preparare. Vezi „Extracte moi”. Cantitatea de produs vegetal și de extragent se determină la fel ca și pentru extractele moi.

Purificarea soluției extractive de substanțele mucilaginoase și proteice se efectuează prin barbotare cu abur direct sau prin adăugarea de alcool de 95% cu sedimentare și filtrare.

Soluția extractivă purificată se vaporizează în vaporizatorul cu vid pînă la consistența unui extract moale. Uscarea se face în dulapul de uscare cu vid, la temperatura 50-60°C. Extractul uscat obținut se mărunțește în pulbere, se cerne printr-o sită fină.

Standardizare. Caractere organoleptice, conținutul de acid glicerinic, umiditatea, conținutul de metale grele conform F.R. X.

Întrebuințări. Expectorant.

Conservare. În flacoane bine închise, la loc uscat și ferit de lumină.

Extract uscat de mătregună Extractum Belladonae siccum

Compoziție:

Frunze sau părți aeriene de mătregună fragmentată - 100,0
Soluție hidroalcoolică 20% - cantitate necesară.

Descriere. Pulbere de culoare galben-brună, nehigroscopică, cu miros caracteristic și gust amar (toxic).

Preparare. Frunzele de mătregună se extrag prin percolare, conform prevederilor de la „Extracta”, F.R.X, p.419-420.

Lichidul extractiv se concentrează sub presiune redusă, pe baia de apă la cel mult 50°C, pînă la o masă de aproximativ 100 g. Se adaugă 100 g apă, se ține la rece timp de 48 h și se filtrează la aceeași temperatură. Filtrul cu reziduu se spală cu porțiuni mici de apă răcită la cel mult 5°C, pînă cînd la adăugarea a 0,15 ml tetraiodomercurat (II) de potasiu la 1 ml apă de spălare, amestecul prezintă cel mult o slabă opalescență. Filtratul și apele de spălare reunite se concentrează sub presiunea redusă, pe baia de apă la cel mult 50°C, pînă la o masă de aproximativ 100g. Se lasă în repaos la rece, timp de 8 zile. Se filtrează la aceeași temperatură. Filtratul se concentrează pînă la sicitate prin distilare pe baia de apă la o temperatură de cel mult 50°C; reziduu se usucă în etuvă, la o temperatură care să nu depășească 50°C, în vid. Se dozează alcaloizii totali și dacă este necesar, extractul uscat se diluează cu lactoza la concentrația prevăzută.

Standardizare. Extractul uscat de mătregună trebuie să corespundă prevederilor FRX, p.419 « Extracta ». Conține cel puțin 1,35% și cel mult 1,65% alcaloizi totali exprimați în hiosciamină (C₁₇H₂₃NO₃).

Întrebuințări. Spasmolitic. La prepararea formelor medicamentoase extractul uscat se folosește în cantitate dublă față de extractul moale.

Conservare. Separandum.

Extract uscat de revent Extractum Rhei siccum

Preparare: Se prepară din 100 de părți de pulbere de rădăcină de revent și un amestec din 36 părți alcool de 90% și 64 părți de apă în vaporizatorul cu vid, la presiunea de 650-700mm Hg pînă se obține un extract moale, care se trece în uscătoria cu vid și se usucă. Extractul uscat se mărunțește și reprezintă o pulbere de culoare gal-

ben-brună, cu miros specific și gust amar. Conținutul de oximetilen-tetrachinonă în preparat trebuie să fie de cel puțin 3%.

Extract uleios de măsălăriță

Extractum Hyoscyami oleosum. Oleum Hyoscyami

Compoziție:

Fruze de măsălăriță uscate și fragmentate	100 g
Alcool 95%	75 g
Soluție de amoniac 10%	3 g
Ulei de floarea-soarelui	1000 g.

Descriere. Lichid uleios, transparent, de culoare verde, verde-brună, cu miros specific.

Preparare. Metoda I. Frunzele cântărite se trec într-un vas, se umectează cu soluția formată din amestec de amoniac și alcool și se lasă în vasul ermetic închis pe 24 de ore. După 24 de ore amestecul din vas se trece într-o ceașcă de porțelan, se adaugă sulfat de sodiu anhidru și ulei de floarea-soarelui și se macerează pe baia de apă pînă la încetarea procesului de formare a spumei și dispariția deplină a mirosului de amoniac și alcool. Apoi, uleiul fierbinte se trece pe un filtru cutat în pîlnia pentru filtrarea fierbinte și filtratul se colectează într-un flacon uscat, tarat. Frunzele se învelesc într-un strat de pînză și se presează.

Metoda II. Pentru extractia maximală a alcaloizilor din frunzele de măsălăriță și păstrarea lor în starea nativă este înaintată o tehnologie mai perfectă de preparare, care exclude încălzirea produsului vegetal la temperaturi înalte.

Frunzele de măsălăriță se extrag prin remacerare fracționată, în bateria din 3 percolatoare cu divizarea produsului vegetal în părți egale cu amestec de alcool 70% și soluție de 10% de amoniac (fiecare porțiune de produs vegetal se macerează în percolator timp de 24 de ore). Purificarea include: extractul fluid obținut 1:1 se sedimentează timp de 48 de ore, se strecoară prin tifon și se amestecă cu o cantitate egală de ulei de floarea-soarelui. După aceea, în vaporizatorul cu vid cu cilindri, la presiunea atmosferică se volatilizează alcoolul, iar la presiunea 600-650mm Hg și temperatura de 80-85°C restul de apă și alcool.

Concentratul obținut se amestecă cu uleiul rămas, se lasă pentru sedimentare pentru 4-5 zile, stratul limpede (de sus) se trece într-un flacon curat, iar stratul tulbure (de jos) se filtrează prin tifon. Filtratul se colectează în flaconul cu produsul semifinit limpede.

Standardizare. Conținutul alcaloizilor cel puțin 0,05%.

Conservare. În flacoane bine închise, la loc uscat și ferit de lumină.

Extract uleios de sunătoare

Extractum Hyperici oleosum. Oleum Hyperici

Compoziție: Părți aeriene de sunătoare 10g
Ulei de floarea-soarelui 100g

Descriere. Lichid vâscos, limpede, cu nuanță galbenă, cu miros specific.

Preparare. O parte de masă de părți aeriene de sunătoare se amestecă într-o ceașcă de porțelan cu 10 părți ulei vegetal sau mineral. Amestecul se macerează pe baia de apă timp de 3 ore. Purificarea include: extractul uleios obținut 1:10 se strecoară prin două straturi de tifon, apoi se filtrează în pîlnia pentru filtrare fierbinte. Părțile aeriene de sunătoare se învelesc într-un strat de pânză și se presează. Produsul semifinit (filtratele) se colectează într-un flacon uscat, cântărit și este folosit la prepararea unguentelor.

Standardizare. Caracterele organoleptice.

Întrebuințări. Tratarea ulcerățiilor trofice.

Conservare. În recipiente bine închise, în loc uscat și ferit de lumină.

Lucrare de laborator nr. 11

Tema: Extracte concentrate standardizate. Extracte pentru prepararea infuziilor și decocturilor.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare ale extractelor-concentrate fluide și uscate și standardizarea lor.

Întrebări teoretice

1. Extracte-concentrate. Concentrate uscate 1:1, 1:2. Generalități.
2. Solvenții folosiți la obținerea extractelor-concentrate.
3. Etapele procesului tehnologic de preparare a extractelor-concentrate.
4. Controlul calității extractelor-concentrate.
5. Diluanții folosiți la prepararea extractelor-concentrate uscate.
6. Standardizarea extractelor-concentrate.
7. Conservarea extractelor-concentrate.

Bloc informativ

Extractele pentru infuzii și decocturi sînt extracte fluide sau uscate obținute prin extracție din plante medicinale, folosite la prepararea rapidă a soluțiilor extractive apoase extemporale. Ele au o mai mare stabilitate decît infuziile și decocturile, dar compoziția lor este diferită de cea a soluțiilor extractive apoase.

Descriere. Lichide colorate, străvezii sau pulberi uscate, cu gustul și mirosul produsului vegetal din care se obține. Cu apă formează soluții transparente sau puțin opalescente.

Extractele-concentrate fluide se prepară în raportul 1:2, cele uscate în raport - 1:1 cu produsul vegetal. Aceasta înseamnă că dintr-o parte de produs vegetal (g) se obțin două părți (ml) de extract fluid sau o parte de extract uscat (g).

Concentratele uscate se prepară analogic extractelor uscate. Extracția produsului vegetal se efectuează de obicei prin repercolarea rapidă (la nalba-mare - prin macerare). Metodele de obținere a soluțiilor extractive sînt descrise la temele „Extracte fluide” și „Extracte moi și uscate”.

La prepararea infuziilor și decocturilor din extracte-concentrate în loc de cantitatea de produs vegetal prescrisă în rețetă se ia o cantitate dublă (după volum) de extract fluid sau o cantitate egală după masă de extract uscat și se diluează cu cantitatea de apă corespunzătoare. Spre deosebire de extractele fluide, extractele-concentrate se prepară pe alcool slab (20-40%). Acest lucru are drept scop

apropierea la maxim a compoziției soluțiilor extractive de compoziția principiilor active din extracțiile apoase. În același timp, concentrația alcoolului trebuie să fie suficientă pentru a preveni alterarea provocată de prezența microorganismelor.

Extractele-concentrate fluide se prepară prin diferite variante ale repercolării și prin macerarea accelerată.

Etapile procesului tehnologic la prepararea extractelor pentru infuzii și decocturi sînt:

1. Extracția produsului vegetal
2. Purificarea soluției extractive
3. Vaporizare. Uscare.
4. Standardizare.

Extracția principiilor active din produsul vegetal se efectuează prin metode de repercolare și în contracurent.

Purificarea extractelor pentru infuzii și decocturi se efectuează la fel ca și purificarea extractelor, adică prin sedimentare la $t = 80^{\circ}\text{C}$ și filtrare. Vaporizarea și uscarea se desfășoară în vaporizatoare cu vid.

Standardizare. În extractele concentrate fluide se normează principiile active lista A, B, reziduu prin evaporare F.R X, p.421. și concentrația alcoolului, în cele uscate - conținutul substanțelor active lista A, B și perioada prin uscare. În toate extractele se normează conținutul de metale grele (se admite conținutul sub 0,01%). Extractele-concentrate cu conținut de principii active determinate cantitativ (lista A, B), în loc de a se aduce pînă la volumul sau masa necesară, se aduc la concentrația standardă a principiilor active. În cazul când conținutul de principii active lista A, B în extractele uscate depășește limita admisibilă, ele se aduc (se diluiază) cu lactoză, dextrină și alți diluanți hidrofili inerti pînă la conținutul standard al principiilor active.

Conservare. Extractele fluide pentru infuzii și decocturi se păstrează în vase bine închise, în locuri răcoroase, ferite de lumină.

Probleme pentru instruire

1. Ce cantitate de produs vegetal și extragent trebuie pentru prepararea 100 ml concentrat fluid de rușcuță de primăvară 1:2?
2. Ce cantitate de produs vegetal și extragent trebuie pentru prepararea 100g concentrat uscat de rușcuță de primăvară 1:1?

Model de rezolvare

1. Un gram de părți aeriene de rușcuță de primăvară conține 50-66 UAB. Conținutul standard într-un ml de extract-concentrat fluid de rușcuță de primăvară trebuie să fie 23-27 UAB.

Calcul: 1 ml concentrat standard conține 23 UAB, iar 100 ml vor conține 2300 UAB. Dacă un gram produs vegetal conține 50 UAB, atunci va fi nevoie de: $X = 2300 \text{ UAB} / 50 \text{ UAB/g} = 46 \text{ g}$ produs vegetal.

Cantitatea de extragent necesară se calculează după formula:

$X = V + P \times K$, de unde $X = 100 \text{ ml} + 46,0 \times 3 = 238 \text{ ml}$ extragent, (coeficientul de îmbibare al produsului vegetal este egal cu 3). Ca să se prepare 238 ml alcool 25%, trebuie de luat: $X = 238 \times 25 / 95 = 62,7 \text{ ml}$ alcool 95%. La alcoolul de 95% se adaugă 175,3 ml de apă, se amestecă și se folosește la extracția produsului vegetal.

2. 1g extract-concentrat uscat de rușcuță de primăvară 1:1 conține 46-54 UAB/g, iar 100 g de extract va conține 4600-5400 UAB. Produsul vegetal se calculează: $X = 4600 \text{ UAB}/50 \text{ UAB/g} = 92 \text{ g}$ produs vegetal uscat (cu conținut de 50 UAB/g).

Cantitatea de extragent se calculează: pentru epuizarea deplină a produsului vegetal trebuie luat un volum de 4-10 ori mai mare de extragent în raport cu produsul vegetal. Coeficientul de îmbibare a produsului vegetal este 3. $X = 5 \times 92 + 3 \times 92 = 460 + 276 = 736 \text{ ml}$ soluție hidroalcoolică de 20%.

Lucrul practic independent

Lucrul practic trebuie îndeplinit conform planului individual. Preparați:

1. 100 ml extract-concentrat fluid de rușcuță de primăvară.
2. 100 ml extract-concentrat fluid de talpa-gîștei.
3. 100 g extract-concentrat uscat de nalbă-mare 1:1.
4. 100 g extract-concentrat uscat de rușcuță.
5. Analiza și controlul calității produselor finite.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Extract fluid de ruscuță de primăvară standardizat

Extractum Adonidis fluidum standartisatum 1:2

Compoziție: Părți aeriene de ruscuță mărunțită - 50g

Alcool 25% - cantitate necesară pentru 100 ml extract.

Descriere. Lichid limpede, de culoare brun-închisă, cu miros specific, gust amar. Cu apa se amestecă în orice proporție.

Preparare. Calculul cantității de produs vegetal și extragent necesare la prepararea concentratului fluid de ruscuță (vezi problema de instruire nr. 1). Extractul-concentrat fluid de ruscuță 1:2 se prepară prin metoda de macerare fracționată accelerată în contracurent. Produsul vegetal fragmentat d 1-10mm și cernut prin sita cu diametrul ochiurilor 0,5mm se împarte în trei părți egale și se trece în trei percolatoare, se umectează și se supune extracției.

Controlul calității. Caractere organoleptice, determinarea densității, reziduul prin evaporare.

Conservare. Lista B, în vase bine închise, în loc ferit de lumină. Termen de valabilitate 6 luni.

Întrebuințări. Preparatele ruscuței se folosesc, în deosebi, la tratarea formelor ușoare ale insuficienței circulației sanguine cronice. Se folosesc la fel în calitate de calmant al SNC, în nevralgii.

Extract fluid de talpa-gîștei standardizat 1:2

Extractum Leonuri fluidum standartisatum 1:2

Compoziție: Părți aeriene de talpa-gîștei fragmentate - 50g

Alcool de 25% - c. N. pentru 100 ml extract fluid.

Descriere. Lichid limpede, brun-închis, cu gust amar și miros caracteristic slab.

Preparare. Calcularea cantității de produs vegetal și extragent pentru prepararea 100ml extract fluid de talpa-gîștei 1:2 - produs vegetal - 50g, adică de două ori mai puțin decât produs finit, cantitatea de extragent se determină din problema pentru instruire nr.1.

Produsul vegetal se fragmentează, se cerne prin sită, se cîntărește, se împarte în trei părți egale, se încarcă în trei percolatoare și se prepară prin metoda de macerare fracționată accelerată în contracurent (vezi tema „Extracte moi”).

Controlul calității. Aspect, concentrația alcoolului, reziduul prin evaporare, conținutul de metale grele, fer.

Întrebuințări. Calmant.

Conservare. În recipiente de sticlă bine închise.

Extract uscat standardizat de nalbă-mare 1:2
Extractum Althaeae fluidum standartisatum 1:2

Compoziție: Rădăcină de nalbă-mare fragmentată - 50g
Alcool de 30% - c. N. pentru obținerea 100 g extract.

Descriere. Pulbere amorfă, galben-deschisă, fără miros sau cu miros slab, cu gust dulce.

Preparare. Cantitatea de produs vegetal și extragent la prepararea extractului uscat de nalbă-mare se calculează reieșind din raportul produs vegetal - produs finit (1:2). Produsul vegetal se ia de două ori mai puțin (în kg) în raport cu produsul finit (1:2). Coeficientul de îmbibare al rădăcinii de nalbă-mare este 2,5. Cantitatea de extragent se calculează ca și în cazurile precedente.

Rădăcina de nalbă-mare se mărunțește până la dimensiunile 3-8 mm și se cerne prin sită($d=2$ mm). Cantitatea de produs vegetal calculată se împarte în părți egale, se trece în percolatoare și se supune extracției prin metoda de macerare fracționată accelerată în contracurent. Soluția extractivă se lasă pentru 48 de ore în sedimentator pînă la separarea deplină. Lichidul limpede se separă de sediment prin filtru-ciupercă, apoi se vaporizează în vaporizatorul cu vid la temperatura 60-65°C pînă la consistența extractului dens. Produsul semifinit -extractul dens se usucă în dulapul de uscare cu vid. Extractul uscat se mărunțește în pulbere.

Controlul calității. Caractere organoleptice, pierdere prin uscare, conținutul de metale grele, fer.

Întrebuintări. Expectorant și antiinflamator.

Conservare. În vase bine închise, la loc ferit de lumină.

Extract uscat de ruscuță de primăvară standardizat1:1
Extractum Adonidis siccum standartizatum 1:1

Compoziție: Iarbă de ruscuță fragmentată - 92g
Alcool 20% - cantitate necesară.

Preparare. Cantitatea de produs vegetal și extragent necesară la prepararea extractului concentrat de ruscuță se determină conform calculelor din problema pentru instruire nr.2. Soluția extractivă se prepară prin repercolare, după care se vaporizează sub vid. Soluția extractivă se lasă pentru 48 de ore în sedimentator pînă la separarea deplină. Lichidul limpede se separă de sediment prin filtru-ciupercă, apoi se vaporizează în vaporizatorul cu vid la temperatura 60-65°C pînă la consistența extractului dens. Produsul semifinit – ex-

tractul dens se usucă în dulapul de uscare cu vid. Extractul uscat se mărunțește în pulbere. Se adaugă lactoză pînă la masa egală cu greutatea produsului vegetal luat (100%).

Controlul calității. Dozarea principiilor active lista A, B, conținutul de metale grele, pierderea prin uscare.

Întrebuintări. Remediu cardiotonic.

Conservare. Lista B. În recipiente bine închise și parafinate.

PARTEA II

Lucrarea de laborator nr. 12

Tema: Preparate neogalenice (Preparate maximal purificate) (PMP).

Scopul lucrării. Însușirea metodelor de obținere a preparatelor maximal purificate (Adonizidă, Lanatozidă, Ramnil, Plantaglucidă) și determinarea calității lor conform normelor interne și DAN.

Întrebări teoretice

1. Preparate maximal purificate. Definiție.
2. Etapele principale ale procesului tehnologic de fabricare a PMP.
3. Solvenții și principii de selectare a solventului în cazul PMP.
4. Metode de extracție la fabricarea PMP.
5. Metode de purificare a preparatelor maximal purificate și utilajul.
6. Controlul calității PMP.

Bloc informativ

Preparatele maximal purificate (preparate neogalenice) prezintă grupul de fitopreparate ce conțin un complex de substanțe active naturale, maximal lipsite de substanțe-balast. Lipsa substanțelor-balast deosebește esențial acest grup de preparate și le imprimă următoarele avantaje: stabilitate sporită, înlătură acțiunile nocive asupra organismului, pot fi administrate sub formă de soluții injectabile.

Tehnologia preparatelor neogalenice este una specifică, caracteristică, tratată individual, condiționată de particularitățile produselor vegetale, proprietățile substanțelor active și a celor balast și de particularitățile preparatului.

Schema tehnologică de preparare a preparatelor neogalenice include următoarele etape:

- extracția produsului vegetal;
- purificarea soluției extractive;
- vaporizare;
- uscare;
- standardizare și ambalare.

La obținerea preparatelor maximal purificate este folosit un arsenal întreg de extragenți: apa, soluții apoase de acizi, baze, săruri, etanol de diferite concentrații, amestecuri de solvenți (ex. amestec de cloroform sau metilenclorid cu etanol 95:5). Extragentul este selectat experimental cu condiția, ca el maximal să extragă principiile active și minimal – substanțele-balast. Totodată extragentul trebuie să fie

un bun desorbent (să cedeze principiile active extrase).

Mai frecvent preparatele maximal purificate se prepară prin: metode de extracție bazate pe circulația extragentului și metode în contracurent, care permit obținerea soluțiilor extractive concentrate cu pierderi minime de timp și fără operații tehnologice suplimentare. În ultimii ani se întrebuintează și metode de extracție cu ultrasunet.

Preparatele neogalenice pot fi purificate prin metodele:

- a) substituirea solventului;
- b) denaturare;
- c) salifiere cu săruri de metale grele;
- d) purificare cu etanol;
- e) dializa și electro-dializa;
- j) sorbție (adsorbția, absorbția, hemosorbția);
- i) extracție în sistema lichid - lichid.

Purificarea este bazată pe folosirea unor soluții, care extrag selectiv numai principiile active sau, numai substanțele-balast. Această operație are loc în reactoare cu malaxoare sau în percolatoare prin barbotarea unui solvent prin stratul altuia.

Controlul calității preparatelor maximal purificate include: dozarea substanțelor active (metode chimice sau biologice), lipsa substanțelor-balast.

Preparatele maximal purificate sunt destinate pentru administrare: per os (picături, comprimate, granule), rectal (supozitoare), parenteral (soluții injectabile în fiole).

Se cunosc preparate maximal purificate: adonizida, lanatozida, digalen-neo, corglicona, ergotal, calitatea cărora este reglementată prin norme interne și monografiile farmaceutice temporare.

La preparatele neogalenice ale degețelului roșu și macroflor se referă: digitoxina, cordigit; ale degețelului lînos - lanatozida, dilantozida; ale degețelului ruginiu - digalen-neo; ale degețelului ciliat – digicilină.

Preparatele degețelului ruginiu și roșu se folosesc în cazul insuficienței cardiace. Preparatele degețelului ruginiu spre deosebire de preparatele degețelului roșu au proprietăți cumulative pronunțate.

Se păstrează, în general, în locuri ferite de lumină, lista B.

Corglicon (corglyconum) - soluție apoasă purificată din frunze de lăcrămioară, ce conține suma de glicozide a grupei strofantinidă - K. Se administrează intravenos, sub formă de soluție 0,06% cu soluție izotonică de glucoză sau clorură de sodiu. Efect terapeutic similar cu al strofantinei.

Printre preparatele maximal purificate obținute din cornul secării se evidențiază **ergotalul** (Ergotalum). Prezintă o sumă de alcaloizi fosfați ușor solubili în apă.

Întrebuintări. Preparatul se folosește în atonii ale uterului, hemoragiile uterine. Se administrează sub formă de comprimate cu conținut de alcaloizi 1 mg și sub formă de soluție injectabilă în fiole.

Raunatin (Raunatinum) prezintă suma de alcaloizi din iarba șarpelui (rezerpină, serpentină, aimalină).

Întrebuintări. Se administrează ca antihipertensiv, sub formă de comprimate 0,002g.

Mucaltin (Mucalthinum) - prezintă suma de poliholozide din părți aeriene de nalbă mare (*Althaea officinalis*).

Întrebuintări. Expectorant. Se eliberează sub formă de comprimate 0,05g.

Clorofilpt (Chlorophylliptum) - pulbere amorfă, de culoare verde; prezintă amestec de clorofilă tip „a” și clorofilă tip „b”, obținute din frunze de eucalipt.

Întrebuintări. Posedă acțiune față de stafilococii rezistenți la antibiotice. Se administrează în caz de arsuri, cheritonită, pleurită, pneumonie. Se livrează sub formă de soluție alcoolică sau uleioasă 1%.

Probleme pentru instruire

1. Calculați cantitatea de părți aeriene de ruscuță de primăvară cu activitatea 66 UAB/g, necesară la prepararea 100ml de adonizida,
2. Calculați cantitatea de frunze de degețel lînos cu activitatea biologică 60 UAB/g, pentru a prepara 100 ml de lanatozida.
3. Calculați cantitatea de extragent (etanol 24%) necesară la prepararea 100 ml lanatozida din 25g de frunze de degețel lînos prin metoda de extracție în contracurent.

Model de rezolvare

1. Pentru a calcula cantitatea de părți aeriene de ruscuță trebuie de luat în considerație că activitatea biologică a adonizidei-standard este 27 UAB.

În 100 ml adonizidă trebuie să se conțină 2700 UAB, conform calculelor

$$\begin{array}{l} 1 \text{ ml} \text{ -----} 27 \text{ UAB} \\ 100 \text{ ml} \text{ -----} x \qquad \qquad x = 2700 \text{ UAB.} \end{array}$$

Cantitatea produsului vegetal: 1g-----66 UAB

$$x \text{ -----} 2700 \text{ UAB} \quad x = 2700/66=41g.$$

2. Pentru calcularea cantității de frunze de degețel lînos trebuie de luat în considerație că acțiunea biologică a lanatozidei constituie 12 UAB/ml. 100 ml lanatozida trebuie să conțină 1200 UAB, conform calculelor:

$$1 \text{ ml} \text{-----} 12 \text{ UAB}$$

$$100 \text{ ml} \text{-----} x = 1200 \text{ UAB.}$$

Cantitatea de frunze de degețel lînos

$$1 \text{ g} \text{-----} 60 \text{ UAB}$$

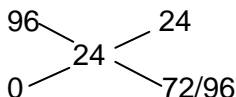
$$X \text{-----} 1200 \text{ UAB} \quad x = 1200/60 = 20 \text{ g.}$$

3. La prepararea lanatozidei procesul de extragere are loc pînă cînd reacția la glicozide va fi negativă. Pentru aceasta este necesar aproximativ de 20 părți de extragent față de produs vegetal (1:20).

$$1 \text{-----} 20$$

$$25 \text{-----} x \quad x = 25 \times 20 = 500 \text{ ml alcool diluat } 24\%.$$

Pentru a prepara 500 ml alcool 24% din etanol 96% vom avea nevoie de 125 ml etanol 96%.



$$96 \text{-----} 24$$

$$500 \text{ ----} x \quad x = 500 \times 24 / 96 = 125 \text{ ml etanol } 96\%.$$

125 etanol 96% se diluează într-un cilindru pînă la volumul 500 ml. Se verifică concentrația alcoolului diluat.

Lucrul independent în laborator

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

1. Preparați 30 ml adonizidă.
2. Calculați cantitatea de produs vegetal necesară la prepararea 100 ml adonizidă în așa fel, încît activitatea biologică să nu depășească limita maximală de 27 UAB/ml.
3. Standardizați adonizida după cantitatea de cimarină.
4. Preparați și Standardizați 100 ml lanatozidă.
5. Preparați 10,0 g plantaglucidă.
6. Preparați 3,0 g ramnil.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Adonizida **(Adonisidum)**

Adonizida - preparat maximal purificat obținut din părți aeriene de rușcuță de primăvară. Conține glicozide cardiotonice: adonitoxina, cimarina și strofantin - K.

Descriere: Soluție transparentă, gălbue, cu miros specific și gust amar.

Preparare. Vezi tabelul 11. Pentru calcularea cantității de rușcuță de primăvară trebuie luat în considerație faptul că activitatea adonizidei constituie 27 UAB/ml, iar în produs vegetal - 50-66 UAB/g. Exemplu de calcul pentru prepararea 100 ml adonizida (fără pierderi). (Vezi răspunsul la problema Nr.1).

Extracția. Cantitatea calculată de rușcuță se fragmentează, se trece într-o săchetă din tifon și se introduce în extractorul aparatului Soxhlet. Mai apoi în extractor se adaugă extragent (amestec de cloroform cu etanol 95:5) într-o cantitate, care atingând nivelul superior al tubului de scurgere se va scurge în evaporator. Se adaugă în surplus 30-50 ml de extragent, necesar pentru dizolvarea substanțelor extractive, care în procesul extracției se adună în evaporator. Toate părțile componente ale aparatului Socslet se unesc etanș, după care, evaporatorul se încălzește pe baia de apă.

Extragentul începe să fiarbă, iar vaporii prin tubul lateral se ridică în condensator. Condensatul se scurge din nou în extractor. Când extractorul se umple pînă la nivelul de sus al tubului de scurgere extragentul se scurge în întregime în evaporator. Procesul de extracție are loc pînă la epuizarea completă a produsului vegetal.

Controlul calității. 1ml preparat trebuie să conțină 0,55-0,65 mg sumă de glicozide în recalcul pentru cimarină, care corespunde 23-27 UAB. Culoarea preparatului nu trebuie să depășească intensitatea etalonului Nr.1, pH-ul - 5,0-6,5 (potențiomtric). Conține 18% de alcool.

Ambalare. În flacoane din sticlă brună, cîte 15 ml.

Conservare. Lista B. La loc răcoros și ferit de lumină. Calitatea se verifică anual.

Întrebuințare. Cardiotonic.

Schema preparării adonizidei

Tabel 12

Etapale si operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control
Pregătirea produsului vegetal	Cantitatea de iarbă de rușcută calculată se fragmentează pînă la 3-4 mm.	DAN Set de site.	
Pregătirea solventului	Solvent - amestec de Cloroform – etanol (95:5) se prepară prin amestecarea a 95 părți cloroform cu 5 părți etanol 96%.	Cilindre cu capacitatea de 500 sau 1000 ml.	Densitatea solventului 1,450.
Extracția	Produsul vegetal se încarcă in extractor (aparatură Soxhlet). Extragerea are loc pînă la epuizarea completă a produsului vegetal ce corespunde la 10-15 cicluri.	Extractor circular (Soxhlet)	Finele extracției se determină prin proba negativă a reacției Legal.
Purificarea soluției extractive; schimbul de solvent (distilarea solventului) și adăugarea apei.	Soluția extractivă se vaporizează pînă la greutatea echivalentă cu greutatea produsului vegetal inițial, la reziduu se adaugă aproximativ o cantitate echivalentă de apă, iar cloroformul și alcoolul se distilează complet la temperatura de 50-60°C (cu vid). Astfel se obține o soluție apoasă a glicozidelor din rușcuta de primavară.	Aparatură pentru distilare.	Temperatura nu trebuie să depășească 60°.
Separarea substanțelor-	Din soluția apoasă se separă substan-	Oxid de aluminiu.	Filtratul trebuie să fie transpa-

balast.	șele-balast (filtrare). Filtratul se cîntărește, se adaugă 1,5 - 2% oxid de aluminiu gălbui se amestecă minuțios, mai apoi oxidul de aluminiu, se separă prin filtrare. La soluție se adaugă etanol 96% în așa mod încît sa se conțină cel mult 20%.	Hîrtie de filtru.	rent, de culoare gălbuie.
Standardizarea	Suma glicozidelor se determină prin metoda fotocolorimetrică. Adonizida concentrată după rezultatele analizei se diluează cu etanol 20% pentru ca 1 ml preparat să conțină 0,65 mg Cimarină.	Fotocolorimetru	1ml preparat 0,65 mg cimarină (23-27 UAB) conținutul alcoolului nu mai puțin de 18%.
Ambalare și conservare	Se eliberează în flacoane a cîte 15 ml cu dopuri de masă plastică.	Flacoane din sticlă oranj cu capacitatea 15-20ml. Eticheta „Intern”	

Plantaglucida **(Plantaglicidum)**

Descriere. Pulbere de culoare gri, cu gust amar. Solubilă în apă, formînd o soluție mucilaginoasă, insolubilă în solvenți organici.

Preparare. Vezi tabelul 12.

Întrebuințare. Se folosește la tratarea gastritelor cu aciditate normală sau micșorată, cît și a ulcerului stomacal și duodenal.

Adnotare: La alcătuirea bilanțului material se ia în considerație faptul că randamentul teoretic constituie cel mult 8%. Reieșind din cantitatea de produs finit, calculați randamentul, pierderile și coeficientul de consum.

Schema de preparare a plantaglucidei

Tabel 12

Etapele si operatiile procesului tehnologic.	Descrierea actiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control.
Extracția:	Frunzele fragmentate de patlagină sînt supuse extracției cu apă la fierbere(1:10)timp de 20-25min,apoi se macerează 3-4 ore.	Extractor,cilindri cu capacitatea de 500 și 1000 ml.Reșou electric.	
<p>Purificare:</p> <p>a)evaporarea</p> <p>b)precipitarea complexului de poliholozide</p> <p>c) separarea precipitatului</p>	<p>Extractul obținut se filtrează, se trece în aparatul cu vid unde se supune evaporării la 500-700mm Hg și temperatura 65-75°C. Precipitarea complexului de poliholozide din extractul concentrat se petrece în reactor la 65°C prin adăugarea a trei părți de etanol 95%. Etanolul se adugă treptat timp de 30 min amestecînd continuu. După sedimentare timp de 3-4 ore precipitatul se filtrează cu ajutorul filtrului cu vid și se spală cu etanol în cîteva porții.</p>	<p>Aparat cu vid</p> <p>Reactor, etanol 95%</p> <p>Filtru cu vid</p>	<p>Temperatura de evaporare 65-75°C</p> <p>Temperatura 65°C</p>
Uscare	Uscarea precipitatului are loc în dulapul de uscare, sub vid, la temperatura 50-60°C pînă la 10% de umiditate.	Dulap de uscare sub vid	
Mărunțire	se încarcă în moara cu bile, se mărunțește pînă la un	Moara cu bile,sită cu d=0,25 mm	Pulbere marunță, de culoare gri.

	grad de finețe corespunzător, apoi se cerne prin sită.		
Ambalare si conservare	Plantaglucida se livrează sub formă de granule în flacoane câte 50g. Se păstrează la 18-20°C	Flacoane cu capacitatea de 50 g	

Lanatozida (Lanatosidum)

Descriere. Preparat maximal purificat din degețel lînos (Digitalis Lanata). Conține glicozide cardiotonice: digitoxina, gitoxina, digoxina.

Proprietăți. Soluție limpede, galben-verzuie sau verde, cu gust amar. Activitate biologică - 9-12 UAB/ml, pH-ul 5,5-6,5. Concentrația alcoolului - 68%.

Extracția. Extracția se petrece prin repercolare. Cantitatea de produs vegetal de degețel lînos se împarte în 3 părți egale și se trece în trei percolatoare. Pentru început, în percolatorul Nr.1 se adaugă etanol de 24% pînă la formarea "oglinzii", se lasă în repaos 2 ore. La expirarea acestui timp, soluția extractivă din percolatorul nr. 1 se scurge și se folosește la extracție în percolatorul Nr. 2. În percolatorul Nr.1 se adaugă extragent proaspăt. Peste 2 ore soluția extractivă din percolatorul Nr.2 se scurge și se folosește pentru extracție în percolatorul Nr. 3. În percolatorul Nr. 2 se toarnă soluția extractivă obținută în percolatorul Nr.1, în care, la rîndul său, se adaugă extragent proaspăt.

Peste 24 ore soluția extractivă din percolatorul Nr. 3 se scurge într-un vas aparte pentru înlăturarea substanțelor-balast. În percolatorul Nr.3 se trece soluția extractivă obținută din percolatorul Nr.2, în el se trece soluția extractivă scursă din percolatorul Nr.1, iar percolatorul Nr.1 se golește. După 2 ore din percolatorul Nr.3 se scurge a doua porție de produs finit și se adaugă la prima porție. Extracția din percolatorul Nr.2 se scurge complet și percolatorul Nr.2 se golește. Soluția extractivă rezultată din percolatorul Nr.2 se trece în percolatorul Nr.3. Peste 2 ore din percolatorul Nr.3 se obține a treia porție de produs finit, care se adaugă la primele două. După golirea percolatoarelor, din produsul vegetal se recuperează extragentul (prin presare și spălare cu apa purificată sau prin distilare).

Purificarea extractiei. Pentru înlăturarea substanțelor-balast, la extracția obținută se adaugă în porții mici (1-2 ml) soluție 40% acetat de plumb. Pentru înlăturarea substanțelor balast e nevoie de 10 ml soluție 40% acetat de plumb la fiecare 100 ml extracție. Pentru determinarea separării complete a substanțelor balast proba de 1-2 ml se filtrează și se adaugă 1-2 picături soluție de acetat de plumb 40%.

Extracția obținută împreună cu precipitatul se lasă pentru 18-20 h, apoi se filtrează. Pentru precipitarea ionilor de plumb, la filtratul nr.1 se adaugă soluție 25% sulfat de sodiu. Ultimul se adaugă în porții câte 0,5 ml, folosind în total 5-6 ml. Pentru determinarea izolării complete a ionilor de plumb, la o proba filtrată cu volumul de 1-2ml se adaugă 1-2 picături soluție sulfat de sodiu. În caz că apare opalescență, la filtrat se mai adaugă soluție de sulfat de sodiu. După izolarea completă a ionilor de plumb soluția se lasă în repaos pentru 16-20 h, apoi se filtrează (filtratul nr.2)

Extracția Glicozidelor cu amestec de cloroform și etanol din filtratul nr.2 și deshidratarea soluției extractive

După înlăturarea completă a substanțelor-balast, filtratul nr.2 se trece printr-o pîlnie de separare, se adaugă 1/10 parte amestec de cloroform cu etanol 96% în raport 3:1, se agită puternic timp de 10 min., se lasă în repaos 0,5 h pentru stratificarea emulsiei obținute și stratul inferior se scurge.

Operația de trecere a glicozidelor din soluția hidroalcoolică în solventul organic se repetă de trei ori, respectînd aceleași raporturi.

După separarea stratului de cloroform, stratul superior (soluția hidroalcoolică) se trece în balonul pentru distilarea etanolului.

Soluția de glicozide în cloroform se deshidratează cu sulfat de sodiu, adăugată în cantitate de 0,5g/10 ml soluție, apoi se filtrează. Sulfatul de sodiu pe pîlnie se spală cu o cantitate mică de cloroform, adăugînd acest filtrat la filtratul de bază.

Înlăturarea cloroformului și separarea glicozidelor

Distilarea cloroformului se petrece sub vid la temperatura de pînă la 50°C. Filtratul se distilează pînă la 1/10 parte din volumul inițial. Soluția concentrată de glicozide în cloroform se trece într-un cristalizator tarat și se lasă sub nișă pentru evaporarea solventului.

Prepararea lanatozidei.

Suma de glicozide se dizolvă în 10 părți etanol 96% și apă și se supune analizei. Dacă este necesar se adaugă etanol 96% și apă în așa mod, încît activitatea biologică să constituie 12UAB, iar concentrația etanolului - 70 %. Soluția se filtrează în flaconul de eliberare și se etichetează.

Conservare. Lista B. În flacoane bine închise, din sticlă de culoare oranj, a câte 15 ml, ferit de lumină.

Doze maxime: doza unică -25 picături, doza nictimerală -75 picături.

Ramnil (Rhamnium)

Ramnilul reprezintă suma de derivați antraceni ai crușinului. Conține cel puțin 55% derivați antracenic.

Descriere. Pulbere amorfă, oranj-brună, fără gust și miros, puțin solubilă în apă.

Preparare. La prepararea Ramnilului se folosește scoarța de crușin, fragmentată pînă la un grad corespunzător. Se extrage cu apă, agitînd continuu (după grosimea stratului de saponozide). Soluția extractivă apoasă se separă cît mai rapid de produsul vegetal și se lasă în repaos 10-12 ore. La expirarea acestui timp precipitatul se separă, se spală cu apă și se usucă sub vid la 55-60°C, apoi se pulverizează.

Randamentul teoretic constituie 2,5-3%.

Odată cu extracția glicozidelor solubile în apă din produsul vegetal se extrage și fermentul ramnodiastaza. Acest ferment duce la hidroliza glicozidelor bogate în glucide, care interacționează cu glucoza și formează monoglicozide secundare puțin solubile în apă, și frangulina, care constituie componentul principal al Ramnilului.

Întrebuințare. Purgativ.

Ambalare și conservare. Se prescrie sub forma de comprimate, care conțin 0,05g Ramnil. Se păstrează în flacoane bine închise, ferite de lumină.

Lucrarea de laborator nr. 13

Tema: Capsule medicinale.

Scopul lucrării: Însușirea procedeelor de obținere a capsulelor gelatinoase flexibile (moi, elastice) și a capsulelor rigide (tari, cu capac, operculate) în corespundere cu cerințele documentației analitice de normare.

Întrebări teoretice:

1. Definiția capsulelor medicinale.
2. Clasificarea capsulelor.
3. Avantajele și dezavantajele capsulelor.
4. Substanțe auxiliare folosite la prepararea capsulelor.
5. Metode de obținere a capsulelor.
6. Umplerea capsulelor gelatinoase.
7. Sortimentul remediilor în capsule, produse în serii de uzină.
8. Conservarea capsulelor gelatinoase.
9. Spansule. Microcapsule.

Bloc informativ

Capsulele sunt preparate farmaceutice formate din învelișuri care conțin doze unitare de substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sînt destinate administrării pe cale orală.

Capsulele care se administrează pe alte căi (de ex.: capsule rectale, capsule vaginale) necesită condiții speciale de formulare, preparare și prezentare; condițiile de calitate ale acestora sînt menționate în normativele produselor respective.

Sunt învelișuri de gelatină care sunt utilizate pentru închiderea și administrarea unor medicamente cu gust și/sau miros neplăcut. Ele sunt administrate oral (prin înghițire fără mestecare) și deci trebuie să posede proprietatea de dizolvare în tubul digestiv.

Primii care au confecționat medicamente sub această formă au fost Dublanc și Mothes în 1833, tehnica de fabricare a capsulelor fiind îmbunătățită de Viel și mai apoi de Lehubey (1846).

Capsulele gelatinoase posedă următoarele avantaje:

- posibilitatea administrării amestecurilor eutectice și a pulberilor care lichefiază;
- permit administrarea substanțelor active solide, semisolidă sau lichide cu gust sau miros neplăcut; a soluțiilor uleioase;
- este posibilă dirijarea locului de absorbție.

Dezavantaje:

- nu se admite incapsularea substanțelor care dizolvă gelatina (soluții apoase) sau care interacționează cu gelatina (clorhidrat, hexilrezorcinol etc.).

Clasificarea capsulelor.

1) În funcție de modul de preparare:

- capsule obținute prin scufundare (imersie);
- capsule obținute prin stanțare (presare);
- capsule obținute prin picurare.

2) În funcție de duritatea pereților:

- capsule gelatinoase moi (elastice);
- capsule gelatinoase tari (rigide) (cu capac, operculate, ge-lule).

3) În funcție de locul acțiunii:

A. Capsule gastrosolubile;

B. Capsule enterosolubile.

Marea majoritate a formulelor la prepararea învelișului capsulelor gelatinoase sînt constituite din: gelatina, glicerol și apa. Cantitățile lor pot varia în funcție de proprietățile fizico-chimice ale gelatinei, viscozitatea soluțiilor și de forma, mărimea și mai ales de rigiditatea cerută pereților capsulei.

Gelatina se poate obține în urma unui proces de hidroliză acidă – gelatina de tip A (din piei de porc) sau prin hidroliză alcalină - gelatina de tip B (din piei și mai ales oase de bovine), acest ultim tip fiind de cea mai bună calitate. Gelatina nu trebuie să aibă gust și miros neplăcut, nu trebuie să conțină anhidridă sulfuroasă și metale grele, acestea influențând negativ colorarea. Bacteriologic se impune lipsa florei patogene (în special colibacili, germenii nepatogeni nedepășind 10.000/g). De asemenea, se controlează strict conținutul în grăsimi, vîscozitatea și granulometria.

Pentru a garanta calitatea și stabilitatea gelatinei, în componența ei se adaugă conservanți și stabilizatori: metabisulfitul de potasiu (0,1%), acidul benzoic și benzoatul de potasiu (0,05-0,1%), cît și unele combinații (spre ex.: amestecul format din 4 părți de metilparabenă și 1 parte propilparabenă).

Pot fi folosite și alte substanțe auxiliare cum ar fi: agenți de opacitate, tensioactivi, conservanți antimicrobieni, coloranți, plastifianți, admise de către Ministerul Sănătății și indicate în actele normative.

Formulări diferite la prepararea capsulelor gelatinoase:

Gelatină:	23	285	100	220	30	275	100	18
Glicerina:	45	135	75	90	10	75	2	11
Apă purificată:	32	580	150	480	60	550	150	380
Sirop de zahăr:	-	-	15	-	-	-	15	-
Gumă arabică: (soluție)	-	-	20	-	-	-	20	-
Sorbitol	-	-	-	40	-	-	-	10

Plastifianții se adaugă în cantități care depind de proprietățile învelișurilor de gelatină și constituie în comparație cu masa gelatinei:

 pentru capsulele rigide - 33 -100%;

 pentru capsulele flexibile – 100 -180%.

În calitate de coloranți sînt folosite substanțele: tartrazin (culoare galbenă), indigo (culoare albastră), dioxidul de titan (rol de opacificant pentru realizarea culorii albe), oxidul de fier (negru, brun, galben).

De asemenea sînt folosite diferite combinații ale acestor coloranți, ce permit obținerea diferitor nuanțe ale culorii verzi și a smaraldului.

În masa gelatinoasă pot fi incluse și substanțe aromatizante (uleiuri volatile), ce imprimă capsulelor un miros plăcut, mai ales, în cazurile, cînd conțin substanțe cu miros neplăcut (ex.: metionina).

În calitate de corectori de gust, în masa gelatinoasă se adaugă zahărul și substituienții lui sub formă de sirop.

Capsulele gelatinoase moi trebuie să aibă pereții netezi, lucioși, lipsiți de bule de aer și/sau incluziuni mecanice, cu sau fără sutura rămasă după închidere.

Față de conținutul declarat de substanță activă pe capsulă, dacă normele respective nu prevăd altfel, se admit următoarele abateri: - pînă la 0,01g - \pm 10%;

- de la 0,01g pînă la 0,1g – 7,5%;

- de la 0,1g și mai mult - \pm 5%.

Capsulele enterosolubile sînt rezistente la acțiunea sucului gastric și se dizolvă ușor în sucul intestinal. Pentru a obține învelișuri cu astfel de proprietăți, se practică acoperirea capsulelor gelatinoase cu o peliculă rezistentă la acțiunea sucului gastric.

Metode de preparare. Se cunosc metode de:

- 1) preparare prin imersie (scufundare);
- 2) preparare prin ștanțare (perforare, presare);
- 3) preparare prin picurare.

Metoda de preparare a capsulelor gelatinoase elastice prin imersie.

Operațiunea are loc în 4 faze de lucru:

- prepararea masei gelatinoase;
- obținerea capsulei;
- umplerea capsulei;
- închiderea capsulei.

Acestea pot fi executate manual sau semiautomat, folosind niște forme metalice. Marea majoritate a formulărilor sunt constituite din gelatină, glicerină și apă, cantitatea variind în funcție de proprietățile fizico-chimice ale gelatinei și, mai ales, de viscozitatea soluțiilor. Proporția gelatinei este proporțională cu mărimea, forma și consistența pereților capsulelor.

Metoda de preparare a capsulelor gelatinoase prin ștanțare.

În industria capsulelor aceasta este cea mai des utilizată metodă, având în vedere randamentul mult mărit.

Metoda Colton. Apărută la începutul secolului trecut a fost propusă pentru prepararea industrială a capsulelor gelatinoase sferice (perle). Masa gelatinoasă transformată în benzi subțiri se fixează pe plăci metalice, unse anterior cu ulei de parafină. În plăcile metalice sînt scobituri (cuiburi) emisferice, de dimensiunile capsulelor, care sunt plasate astfel, încît se suprapun perfect. La încălzirea plăcilor, masa gelatinoasă se înmoaie și capătă negativul scobiturilor (forma viitoare a capsule). Formele se umplu cu medicamentul respectiv (de obicei lichid), apoi plăcile suprapuse presează și sudează marginile benzilor perlelor obținute.

Prin această metodă se prepară capsule, care sînt mai dure și cu dimensiuni mai mici decît cele preparate prin metoda de imersie; pot fi recunoscute prin prezența unei linii mediane circulare, care reprezintă locul sudării și sînt umplute numai pe jumătate.

Metoda Scherer (cu matrițe rotative). Reprezintă o perfecționare a procedurii anterior, realizat prin înlocuirea plăcilor cu cilindri rotativi. Aparatul Scherer a fost brevetat în anul 1933, dar și astăzi este considerat unul dintre cele mai eficiente dispozitive.

Cu ajutorul lui, două benzi de gelatină, se trec încontinuu în sens

vertical între două valțuri cu rotație inversă, care au scobituri de mărimea capsulelor. Benzile de gelatină capătă forma negativului celor două jumătăți de capsulă odată cu introducerea substanței active și sînt închise sub presiunea exercitată de către valțuri.

Precizia umplerii constituie $\pm 1\%$. Productivitatea lor atinge circa 100000 de capsule pe oră. Valțurile cu scobituri de diferită formă pot fi schimbate, astfel, se pot obține diferite forme ale capsulelor (sferice, ovoidale, alungite).

Avantajul procedurii constă în faptul că capsulele se umplu complet și se exclude prezența aerului.

Metoda de preparare a capsulelor gelatinoase prin picurare.

Principiul acestei metode constă în faptul că operația de umplere și de formare a capsulelor se face concomitent. Printr-un tub interior soluția medicamentoasă trece într-un tub exterior care îl inconjoară pe primul, și în care se află soluția de gelatină. Se formează o picătură de medicament înconjurată de un strat de gelatină, care cade într-o baie de răcire cu ulei de parafină, unde se va solidifica. Mărimea capsulelor poate varia în funcție de viteza de scurgere a soluției medicamentoase.

Acest procedeu este realizat în mașinile Globex, care au un randament de 30.000 caps/oră. În acest tip de capsule pot fi introduse medicamente uleioase (ex. vitamine liposolubile).

Schema preparării capsulelor gelatinoase flexibile și operculate prin imersie (scufundare)

Tabelul 13

Etape și operațiile Fluxului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control
Prepararea masei gelatinoase:	Se cîntărește gelatina maruntită, se măsoară apa și glicerina.	Balanțe electronice, tehnice, greutăți marcate, pipete, cilindre.	Temperatura nu mai mare de 22°C.

pentru capsule cu capac	Se pregătește prin gonflarea preventivă a gelatinei la temperatura camerei și încălzire prin amestecare pînă la dizolvare.	Balon de sticlă cu capacitatea de 50 ml, recipiente din porțelan, baie de apă, termometru, baghete de sticlă.	Temperatura nu mai mare de 50°C.
pentru capsule flexibile	Se pregătește prin dizolvarea gelatinei la 80-84°C fără gonflare preventivă.	Excicator, vid, termometru.	Temperatura masei gelatinoase nu mai mare de 85°C.
înlăturare a aerului	Soluția se lasă la temperatura de 45°C pînă devine clară sau aerul este îndepărtat cu vid.	Sita. Viscozimetru.	Vid pînă la - 450 mm col.Hg. Lipsa bulelor de aer.
filtrarea	În condiții de laborator poate fi strecurată prin tifon. Calitatea masei gelatinoase se verifică după viscozitate.		Soluția trebuie să fie transparentă. Timpul de scurgere a masei gelatinoase la temperatura 38-40°C.

Formarea capsulelor:	Capsulele se prepară prin scufundare.	Termometrul, forme de metal.	Temperatura masei gelatinoase pentru capsule rigide - 40-43°C; pentru capsulele flexibile – 38-40°C;
Gelatini-zarea	Formele metalice cu capsule gelatinoase flexibile se usucă la temperaturi joase.	Frigider	Temperatura - 5°C timp de 5-7 minute;
Detășarea	După solidificarea capsulele se detasează de pe forme printr-o ușoară răsucire. Capsulele flexibile se trec pe o placă cu scobituri.	Bisturiu. Placă cu scobituri de forma capsulelor.	
Umplerea și închiderea	Umplerea capsulelor flexibile se face cu seringă. Umplerea capsulelor cu capac se face în automate speciale.	Seringă, ciocan de lipit electric, seringi, baghetă de stică.	Marginea capsulelor nu trebuie să fie unse cu ulei. Calitatea închiderii se apreciază vizual prin lipsa scurgerilor de ulei.
Uscarea capsulelor flexibile.	Spălarea capsulelor cu alcool izopropilic timp de 20 de minute și se supun uscării	Excicator.	Capsulele trebuie să devină tari.

	în excicator.		
Verificare a calitatii	Pereții capsulele gelatinoase trebuie să fie transparente, cu suprafață lucioasă, fără bule de aer sau alte incluziuni, slab colorate în galben, se determină greutatea medie, variația în greutate a conținutului, determinarea cantitativă, controlul dezagregării și a solubilității.	F.R.X, p.192	<p>Devierile de la masa medie conform FRX.</p> <p>La dozare se admit devieri de $\pm 15\%$ de la conținutul mediu a substanței într-o capsulă.</p> <p>Capsulele trebuie să se dezagregheze în cel mult 15 min.</p> <p>Capsulele enterosolubile trebuie să reziste în soluția de acid clorhidric (0,1 mol/l) timp de o oră după care fiind clătite și introduse într-o soluție de hidrocarbonat de sodiu (pH de 7,5-8) trebuie să se dizolve în cel mult o oră (dacă nu este prevăzut altfel).</p> <p>La determinarea testului de dizolvare timp de 45 de minute din capsule trebuie să se cedeze nu mai puțin de 75% din substanța activă.</p>

Ambalare Conservare	Capsulele gelatinoase prezintă dificultăți de conservare, constituind un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor. Din această cauză păstrarea se va face la loc uscat, unde temperatura să nu depășească 30°C. Conservarea în mediu umed și în ambalaje neetanșe determină supraînsămânțarea cu fungi, opacifierea și gonflarea gelatinei.	Recipiente din sticlă bine închise. Etichetă „Intern”.	
----------------------------	--	--	--

Capsulele gelatinoase cu capac (operculate) sînt o categorie de capsule preparate din gelatină, de formă cilindrică, formate din cîte o pereche de semicapsule, cu diametre care diferă puțin (corpul are un diametru mai mic, capacul – un diametru mai mare) umplute, de regulă, cu pulberi și granulate. Capsulele operculate au rolul unor recipiente. În funcție de capacitatea lor de umplere (în ml) există 8 dimensiuni numerotate în ordine crescîndă de la 5 la 000 (000 (1,37ml), 00 (0,95ml), 0 (0,68ml), 1 (0,5), 2 (0,37ml), 3 (0,3ml), 4 (0,21ml) și 5 (0,13ml)).

Avantaje: • se închid ermetic; • sunt destul de ușor de înghițit; • au pereții mai subțiri decît cele elastice (pentru a se asigura elasticitatea și pentru a se evita friabilitatea lor li se adaugă glicerol sau sorbitol în proporție de 0,3-1%; • se desfac în stomac în general în același timp ca și capsulele amilacee și mai rapid decît cele gelatinoase moi sau decît comprimatele (2,5-5 min. după Eckert sau

5-10 min. Feurblat și Ferguson, cit. de Stănescu, 1983).

Dezavantaje: • sunt aceleași ca la capsulele gelatinoase moi.

Umplerea capsulelor operculate. La uzinele mari pentru umplerea capsulelor operculate cu pulberi și granulate sînt folosite dispozitive care lucrează în regim automat. La etapa inițială, prin aspirare, are loc rebutarea capsulelor care prezintă devieri de masă, după care capsulele sunt orientate în niște orificii, cu diametrul corespunzător corpului capsulei. Corpul capsulei rămîne fixat în orificiile dispozitivului. Se scot căpăcelele capsulelor. Pulberea se toarnă peste capsulele fixate, și le umple. Amestecul de substanțe medicamentoase uscate corespunde capacității numărului de capsule luat. Capsulele se închid. Capsulele nu pline sau care n-au fost bine închise se rebutează și se colectează în containere speciale.

Capsulele rămase sînt păstrate în carantină, pînă se obține avizul pozitiv al calității lor, apoi sînt transmise la linia de împachetare și ambalare.

Pentru buna desfășurare a umplerii capsulelor se impune:

- folosirea unui material cu umiditate foarte redusă;
- umiditatea relativă a încăperii unde se desfășoară operația de umplere să nu depășească 40-50%;
- substanțele să aibă particulele omogene pentru a se umple uniform capsulele;
- tratamentul prealabil al materialului în cazul formelor complexe, granulara.

Această granulare asigură omogenitatea necesară și în același timp duce la reducerea volumului pulberii (dînd astfel posibilitatea folosirii unor capsule mai mici);

- adăugarea de lubrifianți (talc 3-5%, aerosil 0,5% sau stearat de magneziu 2%) pt. ameliorarea curgerii substanțelor medicamentoase.

Condiționarea substanțelor medicamentoase în capsule se efectuează după volum cu ajutorul dozatoarelor cu cilindri, cu vid, sub formă de spirale sau vibratorii.

Ambalare, conservare. Capsulele gelatinoase se eliberează în ambalaj cu contur cu fag (blister), de la 10 pînă la 100 capsule/ambalaj, în funcție de dimensiunile lor, în recipiente bine închise.

Spansule. Sunt capsule operculate în interiorul cărora se găsește un amestec de granule cu strat enterosolubil și granule fără acest strat. Ele solubilizează (în virtutea acestui lucru) în diferite locuri ale tractului intestinal și asigură astfel o acțiune prelungită.

Microcapsule. Sunt capsule mai mici, cu dimensiuni de 2000-16000 μm și sunt forme farmaceutice constituite din substanțe active acoperite cu un film din gelatină sau din polimeri (naturali sau sintetici). Microcapsulele pot fi introduse în capsule de gelatină tari (sau transformate în comprimate) care pot servi la realizarea de preparate cu acțiune prelungită, prepararea lor efectuându-se prin: coacervare și suspendare în aer.

Nanocapsule. Sunt foarte mici (20 – 200 nm), conțin soluție apoasă. Soluția apoasă este dispersată într-un lichid hidrofob cu ajutorul unei substanțe tensioactive. Astfel apar picături de dimensiuni extrem de mici. În continuare, se incorporează, continuând agitarea, o soluție de monomer care constituie învelișul după polimerizare. Nanocapsulele se pot folosi la realizarea de preparate cu acțiune prelungită, întrevăzându-se aplicații importante pentru realizarea de microcapsule cu anticorpi, antigeni sau unele toxine.

Probleme pentru instruire:

1. Cum va acționa schimbarea temperaturii prevăzută de regulament (micșorarea sau creșterea) asupra masei gelatinoase și asupra calității capsulelor?
2. Au fost preparate capsule gelatinoase operculate cu pereți fragili. La care etapă a procesului tehnologic au fost comise greșeli și în ce constau ele?
3. S-au preparat capsule gelatinoase flexibile, pereții cărora au bule de aer, incluziuni și repartizare neuniformă a stratului de gelatină. Ce încălcări au fost admise în procesul tehnologic?
4. La determinarea timpului de dezagregare al capsulelor gelatinoase s-a obținut o soluție opalescentă cu miros neplăcut de mucegai. Explicați fenomenul.

Model de rezolvare:

1. Răcirea sau încălzirea masei gelatinoase acționează asupra vâscozității, deci și asupra grosimii pereților (pereții vor fi prea groși sau prea subțiri, ce nu corespunde cerințelor FR X.
2. Învelișurile de gelatină s-au obținut prea subțiri la etapa de forma-re. Cufundarea formelor metalice s-a efectuat în masa gelatinoasă cu temperatura mai înaltă de 42°C și un timp prea scurt. Fragilitatea pereților se lămurește prin faptul, că fiind uscate la o temperatură înaltă și umiditate relativă scăzută a aerului din capsule

s-a îndepărtat o cantitate pre mare de apă.

3. Pereții capsulelor conțin bule de aer, întrucât aerul n-a fost înlăturat din masa gelatinoasă (prin limpezire sub vid). Masa n-a fost filtrată și din ea n-au fost înlăturate incluziunile mecanice.

4. Dacă la determinarea dezagregării capsulelor gelatinoase opalescența soluției obținute depășește opalescența etalonului nr.1 și persistă mirosul de mucegai, este vorba despre calitatea joasă a gelatinei.

Lucrul independent in laborator

Lucrul practic se îndeplinește conform planului individual.
Preparați:

1. 50g amestec de masă gelatinoasă.
2. 10 capsule flexibile cu ulei de ricin 1,0.
3. 10 capsule flexibile cu acetat de retinol.
4. Verificați calitatea capsulelor obținute.
5. Alcătuiți bilanțul material după masa capsulelor.
6. Ambalați forma medicamentoasă.

Produsul finit se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă alcătuită sub forma unui Regulament de laborator.

Capsule cu ulei de ricin

Capsulae cum Oleum Ricini

Capsulele cu ulei de ricin conțin 1g de ulei de ricin pe capsulă.

Descriere. Capsule transparente, care conțin un lichid uleios, fără culoare, cu miros și gust caracteristic.

a) Prepararea masei gelatinoase și obținerea capsulelor. Gelatină mărunțită se înmoaie cu apă timp de 30-45 de minute, se adaugă glicerol și se va încălzi pe baia de apă până la dizolvarea gelatinei. În amestecul menținut pe baia de apă se cufundă formele metalice, în prealabil unse cu ulei de vaselină și răcite în frigider la 3-6°C. Se scoate forma acoperită cu un strat de masă gelatinoasă, se rotește în toate sensurile, se lasă să se scurgă masa gelatinoasă de prisos.

Se lasă să se întărească la loc răcoros 10-30 de minute, sau la frigider la 5°C și apoi se scot ușor de pe formă prin tragere.

După ce se scot de pe tipare, prelungirile de masă gelatinoasă aderentă de piciorul formei se taie cu foarfeca.

Pentru reușita acestei operații trebuie să se țină cont de următoarele reguli:

- încălzirea masei gelatinoase se face la temperatura de 75°C (o temperatură mai mare scăzând sensibil viscozitatea și capacitatea

gelatinei de a gelifica);

- este necesar periodic să se controleze viscozitatea masei și greutatea specifică (la 60°C este de 1,10-1,12), când masa devine prea vascoasă (prin evaporarea apei), este necesară adăugarea de apă distilată;

- dacă masa este prea fierbinte masa va fi prea fluidă, stratul format va fi prea gros și neuniform și situația inversă, a masei prea reci;

- amestecarea se va face foarte lent pentru a evita introducerea de bule de aer în masă în timpul încălzirii;

- spuma care se formează de obicei deasupra masei fluidificate se îndepărtează;

- masa omogenă care se obține se va lăsa în repaus la temperatura de 60°C, timp de 45-60 de minute, pentru degajarea bulelor de aer (aerul rămas în masa gelatinoasă face ca pereții capsulei să fie neomogeni și puțin rezistenți rupându-se adesea în locul unde se găsesc bule);

- masa fluidă se va trece printr-un strat dublu de tifon, pentru ca să se evite impuritățile mecanice sau bucăți de gelatină nedizolvate;

- suprafața formelor metalice trebuie să fie perfect netede, lucioase, fără zgîrieturi sau urme de rugină care ar putea împiedica scoaterea capsulei de pe formă.

b) Umplerea capsulelor. Aceasta se face în funcție de starea de agregare a substanței active și de numărul capsulelor preparate:

- capsulele pregătite pentru umplere se mențin în suporturi speciale cu orificiul în sus;

- pulberile se vor amesteca de obicei cu un lichid (ulei vegetal, ulei de parafină);

- substanțele lichide se vor introduce în capsule cu pipeta, biureta sau cu ajutorul unei seringi;

- substanțele prea vâscoase se vor încălzi pentru a li se scădea viscozitatea, când amestecul este prea vâscos sau lipsit de omogenitate umplerea efectuându-se cu ajutorul unor mici rezervoare care pot fi încălzite, majoritatea fiind prevăzute și cu agitator.

Pentru reușita acestei operații se au în vedere următoarele:

- pentru o umplere uniformă se va determina greutatea conținutului primei capsule ca etalon, iar celelalte se vor umple apoi la același nivel;

- este important a se lucra atent, deoarece prelingerea pe marginea capsulelor de lichid uleios va face imposibilă închiderea ei;

- nu se introduc în capsule gelatinoase soluții apoase sau alcoolice cunoscându-se că acestea înmoaie amestecul.

c) Închiderea capsulelor. După umplere, capsulele nu se vor mai manipula (deoarece apăsările chiar și ușoare ar putea antrena evacuarea conținutului, care va murdări marginile orificiului și vor îngreuna închiderea capsulelor), închiderea efectuându-se în același dispozitiv unde s-a efectuat umplerea.

Capsulele se închid cu o picătură de gelatină topită. Închiderea se mai poate realiza și cu ajutorul unui dispozitiv termoelectric.

Când se dorește obținerea de capsule destinate tractului intestinal, atunci prin cufundare timp de câteva minute în soluție de formol 5% sau cheratină se vor obține capsule gelodurate, cheratinizate enterosolubile (capsulae glutoidales).

d) Controlul capsulelor. Capsulele gelatinoase elastice trebuie să prezinte următoarele calități:

- să prezinte elasticitate bună, rezistînd la tracțiuni moderate;
- să fie relativ transparente, cu excepția celor opace (opacifierea se obține prin introducerea în formulări a oxidului de titan rezultând capsule cu pereți de culoare albă);
- soluția apoasă a capsulelor nu trebuie să aibă miros neplăcut și să nu dea reacția pentru metale grele;
- proba de dizolvare pentru capsule se face într-o soluție formată din acid clorhidric diluat 2ml, pepsină 0,25g și 98ml apă, menținute la 37-38°C, timp de 2 ore.

e) Ambalare. Capsulele se eliberează în ambalaje cu contur cu fag (blistere).

f) Conservare. Capsulele gelatinoase prezintă dificultăți de conservare, constituind un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor. Din această cauză păstrarea se va face la loc uscat, unde temperatura să nu depășească 30°C. Conservarea în mediu umed și în ambalaje neetanșe determină supraînsămîntarea cu fungi, opacifierea și gonflarea gelatinei.

Lucrarea de laborator nr. 14

Tema: Unguente, linimente, paste.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor și particularităților de formulare, preparare și standardizare ale unguentelor, linimentelor și pastelor și determinarea calității lor conform normelor interne și DAN.

Intrebări teoretice

1. Unguente, linimente, paste. Definiție.
2. Substanțe auxiliare folosite la prepararea formelor medicamentoase moi. Clasificarea
3. Baze pentru unguente, linimente și paste. Clasificare.
4. Utilajul tehnologic folosit la prepararea formelor medicamentoase moi.
5. Omogenizatoare. Avantajele aparatului cu rotor pulsativ.
6. Controlul calității formelor medicamentoase moi.
7. Ambalarea formelor medicamentoase moi.
8. Conservarea unguentelor, linimentelor și pastelor.

Bloc informativ

Unguentele sunt preparate farmaceutice semisolide destinate aplicării pe piele sau pe mucoase, în scop terapeutic sau de protecție; sînt constituite din excipienți (baze de unguent) în care se pot încorpora substanțele active (FRX, p.951).

Noile definiții ale unguentelor iau în seamă proprietățile fizico-chimice ale unguentelor. Din acest punct de vedere, unguentele sunt geluri plastice. Această structură este necesară pentru a permite forma constantă de ambalare, depozitare, precum și la locul aplicării. În același timp, unguentele trebuie să fie plastice pentru a-și putea schimba forma la exercitarea unor forțe mecanice (ungere, apăsare, forecare), în acest fel putîndu-se aplica în mod corespunzător pe tegument.

Clasificare. Unguentele pot fi clasificate după diverse criterii, unele legate de caracteristicile dermatologice și farmaceutice, altele, după criterii tehnologice. Dermatologii clasifică unguentele după:

- activitatea terapeutică,
- locul de aplicare și
- după capacitatea de pătrundere.
 1. După acțiunea terapeutică:
 - unguente de acoperire - care formează un film sau o peliculă protectoare pe tegument;

- unguente răcoritoare - acestea conțin de obicei alcool diluat sau apă, fiind adesea de natură hidrofilă și care, în contact cu pielea, prin evaporare dau senzația de răcoare;
- unguente epitelizante - se aplică pe pielea lezată, ajutând la proliferarea țesuturilor sănătoase, în scop de vindecare;
- unguente revulsive - produc hiperemie locală, rubefacție și vasodilatație;
- unguente cu acțiune antiflogistică și decongestionantă - produc decongestionarea și activitatea antiinflamatorie, la locul de aplicare;
- unguente antiacneice și antiseboreice - cu activitate împotriva genurilor bacteriene și micotice, specifice stratului pilos al pielii;
- unguente sicative - usucă țesuturile, de obicei, în stările eczematoase.

2. După locul de aplicare:

- unguente dermice;
- unguente oftalmice;
- unguente nazale;
- unguente anale;
- unguente vaginale,
- unguente mamare etc.

3. După capacitatea de penetrare:

- **unguente epidermice**, acționează la suprafața pielii, având o penetrație slabă și un efect local; aceste unguente nu sunt absorbite sau sunt foarte puțin absorbite prin epidermă. Excipienții utilizați pentru prepararea acestor unguente sunt: vaselina, siliconii, polietilenglicolii, bazele de emulsii de tip A/U;
- **unguente endodermice**, preparate care sunt absorbite parțial. Acționează ca emoliente sau iritante locale și pun în libertate substanțele active, după ce au pătruns prin piele. Excipienții folosiți pentru prepararea acestora trebuie să se topească ușor la temperatura pielii. Cele mai bune baze sunt uleiurile vegetale, grăsimile animale sau derivatele hidrocarburilor, în prezența emulgatorilor, sau bazele de emulsii de tip U/A;
- **unguentele diadermice**, sunt cele care pot vehicula substanțele active cel mai profund, de aceea aplicarea lor poate fi considerată o cale de administrare percutanată. Aceste unguente cedează substanțele active capilarelor sangvine și limfatice. Excipienții cei mai utilizați sunt: lanolina hidratată, untul de cacao și, în general, bazele de emulsii de tip U/A;

4. După sistemul de dispersie și modul de preparare:

- unguente soluții, preparate din substanțe medicamentoase dispersate molecular în baze de unguent;
- unguente suspensii, la care faza dispersată este constituită din pulberi insolubile. Dacă cantitatea de pulberi depășește 25% din masa totală a unguentului, acestea vor fi denumite paste;
- unguente emulsii, constituite din două faze nemiscibile: o fază apoasă și una uleioasă, care pot forma ambele tipuri de emulsii. Când faza apoasă depășește 10%, ele sunt denumite creme.

5. După proprietățile coloidale și chimice mai este valabilă clasificarea lui Muntzel (cit. P.I. Stoian):

- hidrogeluri;
- lipogeluri;
- hidrocarburigeluri;
- polietilenglicolgeluri;
- silicongeluri.

Fiecare din aceste tipuri poate fi:

- gel simplu,
- gel soluție,
- gel suspensie,
- gel emulsie,
- gel amestec.

Pentru a corespunde cerințelor terapeutice, unguentele și excipienții trebuie să îndeplinească anumite condiții:

- să nu prezinte activitate sensibilizantă asupra pielii normale;
- să nu producă deshidratarea pielii;
- să prezinte afinitate față de grăsimile pielii,
- să nu fie onctuoase,
- să nu împiedice schimburile normale ale mantalei cutanate;
- să aibă pH între 4,5 și 6,5 pentru a nu modifica pH-ul acid al pielii;
- să fie indiferente din punct de vedere chimic;
- să nu reacționeze cu componentele active cu care se asociază;
- să se poată aplica ușor;
- să se înmoaie la temperatura corpului, fără să curgă;
- să prezinte o vâscozitate și o omogenitate corespunzătoare;
- să permită încorporarea substanțelor active și să fixeze apa (în cazul unguentelor care conțin apă sau substanțe hidrofili), permițând aderența substanței medicamentoase la locul de aplicare;
- să prezinte o stabilitate fizico-chimică bună la acțiunea aerului și a luminii, astfel încât în timpul păstrării să nu manifeste fenomene de oxidare, colorare etc.;

- să fie economice.

Alegerea bazelor de unguent se va face în funcție de tipul de piele, proprietățile fizicochimice ale substanțelor active, stadiul afecțiunilor cutanate etc.

Excipienții folosiți la prepararea unguentelor. Alegerea bazelor de unguent se face luând în considerare proprietățile substanțelor medicamentoase care se vor dispersa, de locul și scopul terapeutic urmărit. Consistența bazelor de unguent este determinată de conținutul în părți a componentelor solide și lichide. Conținutul prea ridicat în componente solide va determina o consistență mărită a bazei de unguent, deci o capacitate de ungere scăzută, care se poate mări prin adaos de apă sau alte lichide.

Bazele de unguent trebuie să aibă o capacitate de întindere corespunzătoare (determinată de o viscozitate corespunzătoare) și să permită aderarea uniformă pe epiderm sau pe mucoase.

Clasificarea bazelor de unguent. Cea mai folosită clasificare a bazelor de unguent este cea după gradul de hidrofilie:

- bazele liposolubile (hidrofobe);
- bazele hidrosolubile (hidrofile).

Bazele liposolubile (hidrofobe). Aceste baze sunt reprezentate de: grăsimi animale, vegetale, hidrocarburi și pot conține sau nu emulgatori. Dacă acestor baze li se asociază emulgatori, se pot obține baze de emulsii U/A sau A/U. În general, aceste baze produc la suprafața pielii filme protectoare, substanțele active dispersate în aceste baze având o acțiune de suprafață. De aceea, acest tip de baze este folosit pentru unguente de acoperire, mai rar, pentru unguente de penetrație, dar, în nici un caz, pentru unguentele sistice care acționează la distanță. Grăsimile naturale nu sunt iritante pentru piele deoarece, din punct de vedere chimic, sunt foarte asemănătoare cu grăsimile corpului, au factorul de acantoză scăzut și pătrund ușor în piele. Totuși, grăsimile animale se folosesc tot mai rar în dermatologie. Datorită instabilității lor, ele au fost înlocuite cu excipienți moderni sintetici.

Baze de natură animală. Adeps suillus (axungia), grăsime de porc extrasă din țesutul adipos al suinelor, conține gliceridele acizilor: miristic, stearic, palmitic, oleic, linoleic, cel mai mare procent fiind deținut de către α -palmito-dioleină și β -oleo-palmito-stearină. Este solubilă în eter, cloroform, sulfură de carbon, eter de petrol, puțin solubilă în alcool, insolubilă în apă. Prezintă punct de topire scăzut (40°C), are bună capacitate de ungere, înmuindu-se ușor la

temperaturile crescute. Acest dezavantaj se poate elimina prin amestecul cu ceară în proporție de maximum 5% sau prin înlăturarea fracțiunilor lichide (adeps induratus). Stabilitatea poate fi mărită prin adaos de acid benzoic (adeps benzoatus), tocoferoli, palmitat de ascorbil, dodecilgalat, NDGA (acid nordihidroguaiaretic).

Ceara albă și ceara galbenă se obțin prin topirea în apă caldă a fagurilor goliți de miere. Cerurile conțin 70% esteri ai acizilor monocarboxilici superiori (în special, palmitat și miricil) și 10-15% hidrocarburi saturate, mai conținând cantități variabile de acizi liberi, alcoolii liberi și parafină. Ceara este solubilă în eter, cloroform, benzen, uleiuri grase și uleiuri volatile, este insolubilă în alcool și apă. Punctul de topire este cuprins între 60 și 66°C, la temperatura obișnuită, având o consistență solidă. În practică, ceara se asociază cu alți excipienți, cărora le mărește mult viscozitatea, datorită punctului de topire mai ridicat. Ceara albă se obține din cea galbenă prin înălbire.

Cetaceul (cetaceum, spermancetum) se obține din substanțele grase ale cavității craniene ale balenei *Physeter macrocephalus*. Se prezintă ca o masă albă, onctuoasă cu luciu sidefiu, transparentă în strat subire. Nu lasă pete de grăsime pe hîrtie și are un miros slab, caracteristic. Este solubil în eter, cloroform, uleiuri grase, uleiuri volatile și alcool fierbinte, fiind insolubil în apă și alcool rece. Cetaceul rancezește foarte greu și se folosește cel mai adesea în asociere cu uleiuri vegetale și uleiul de vaselină, cărora le mărește viscozitatea. Deși nu este emulgator, prezența cetaceului în unguente face posibilă încorporarea apei în masa unguentului.

Stearina (acidum stearicum), este un amestec de acizi grași (acid stearic, acid palmitic, acid oleic, etc.), care se prezintă sub formă de masă cristalină albă, onctuoasă, cu miros caracteristic. Este insolubilă în apă, solubilă în amestecuri de alcool și eter. Are punctul de topire cuprins între 56-70°C. Stearina intră în compoziția bazelor de unguent cu uleiuri vegetale sau de parafină, mărindu-le astfel consistența.

Baze de natură vegetală. Dintre acestea, cele mai întrebuițate sunt: uleiul de floarea soarelui, de măsline, susan, semințe de dovleac, arahide, migdale, ricin, sîmburi de piersici, semințe de porumb, in etc. Acestea se utilizează asociate cu bazele de unguent de consistență ridicată la care le micșorează punctul de topire, la face mai emoliente, împiedicându-le, totodată, uscarea. Datorită conținutului în gliceride ale acizilor grași nesaturați, uleiurile se alterează

foarte ușor, mai ales, dacă sunt asociate în unguente tip emulsie, care conțin apă.

Din această cauză, în locul uleiurilor vegetale naturale, astăzi se preferă grăsimi și uleiuri hidrogenate, precum și uleiuri sintetice.

Grăsimile și uleiurile hidrogenate sunt mult mai stabile, nu rîncezesc și prezintă afinitate bună față de grăsimile pielii. Ele se utilizează în asocieri cu alte baze de unguent de consistență moale sau lichidă. Astfel, prin asocierea a 50% grăsimi hidrogenate cu 10% lanolină și 40% ulei de ricin se pot obține baze de unguent care pătrund ușor prin piele și sunt capabile să încorporeze 100% apă.

Un alt excipient pentru unguente, dar care se folosește mult și pentru supozitoare, este untul de cacao (butirum cacao). Acesta se obține prin presarea la cald a semințelor decorticate și torefiate de *Theobroma cacao*. Este un amestec de gliceride ale acizilor: oleic, linoleic, palmitic și stearic. Se prezintă ca o masă solidă, slab gălbuie cu miros caracteristic. Are punctul de topire cuprins între 30-35°C. Untul de cacao nu încorporează apa și nu o emulsionează.

Pe lângă bazele grase de natură vegetală naturală, în practica curentă, s-au introdus unele grăsimi obținute pe cale semisintetică, prin reesterificarea gliceridelor. Cele mai utilizate baze vegetale semisintetice sunt:

Softisan, trigliceridă provenită din acizi grași saturați (acid caprilic 30%, caprinic 20%, lauric 10% și stearic 40 %). Softisanul este foarte stabil, dar prezintă o tixotropie scăzută (de aceea, nu se recomandă încălzirea peste 50°C).

Migliol, trigliceridă a acizilor grași saturați (caprilic, caprinic, lauric).

Cetiolul, ester oleinic al acidului oleic, obținut prin esterificarea acidului oleic cu alcoolii grași superiori nesaturați (oleil - alcool, la care se pot adăuga stabilizatori). Cetiolul înlocuiește uleiul de parafină care nu este bine tolerat de piele, fiind un bun solvent pentru substanțele medicamentoase liposolubile.

Estarinum anhydricum G, ester al monogliceridei cu acid oleic, parțial saturat cu trigliceridele acizilor grași saturați. În prezența apei dă emulsii tip U/A și, astfel este capabil să preia secrețiile pielii lezate. Emulsiile tip Estarinum se conservă, de obicei, prin adaos de fenosept 2‰. Au avantajul că se îndepărtează ușor de pe piele, prin spălare cu apă.

Hidrocarburile. Vaselina este un amestec de hidrocarburi saturate obținut prin purificarea și înnălbirea reziduurilor de la rectificarea petrolului, obținându-se astfel vaselina brută. Purificarea se face prin

tratarea cu acid sulfuric, cu argilă decolorantă sau prin hidrogenare la presiune înaltă (cînd se obține cea mai bună vaselină farmaceutică). Vaselina este un amestec de izoparafine ciclice cu mici cantități de hidrocarburi aromatice și n-parafine solide. Acestea alcătuiesc o rețea în ochiurile căreia sunt reținute componentele lichide (hidrocarburile nesaturate). Vaselina, ca gel plastic, prezintă o viscozitate structurală. Prin forfecare, vaselina își scade vizibil viscozitatea. În timpul repausului se va constata o creștere rapidă a viscozității la o valoare mai mare decît cea inițială. Vaselina se prezintă sub formă de masă moale alb-gălbuie, filantă, omogenă, onctuoasă, transparentă în strat subțire. Ea este:

- solubilă în eter, cloroform, benzen,
- greu solubilă în alcool și
- insolubilă în apă sau glicerină,
- incompatibilă cu balsamurile și gudroanele,
- miscibilă cu uleiurile în orice proporție și prezintă inerție chimică și stabilitate foarte bune. Vaselina poate încorpora apă pînă la maximum 5%. Pentru a mări capacitatea de emulsionare a apei, vaselina se asociază cu:

- lanolina,
- colesterolul,
- alcoolul cetilic sau
- agenți tensioactivi.

Dezavantajul vaselinei este legat de faptul că, fiind străină de piele, din punct de vedere fiziologic, nu are afinitate față de epiderm. Ea va gresa bine pielea, dar va fi greu preluată de către aceasta, rămînînd la suprafață. Din acest motiv, se folosește ca bază pentru unguente de acoperire. Vaselina nu se recomandă în tratarea eczemelor, datorită faptului că împiedică drenarea plăgilor și desprinderea crustelor. De asemenea, astupă porii, inhibă respirația prin piele și prezintă pericolul acumulării de căldură. Obturarea porilor favorizează, indirect, infecția și supurația. Utilizarea vaselinei trebuie evitată în bolile de piele acute și subacute. În vaselină, se pot dizolva camforul, mentolul, iar asociată cu grăsimi hidrogenate este un bun excipient anhidru pentru antibiotice.

Parafina lichidă este un amestec de hidrocarburi saturate lichide, obținute din distilarea petrolului. Este un lichid incolor, uleios, fără miros și gust, cu punct de fierbere peste 360°C. Este solubilă în eter, benzen, benzină, cloroform și sulfură de carbon. Este foarte greu solubilă în alcool și insolubilă în apă. Este miscibilă cu uleiurile

volatile și se amestecă, în orice proporție, cu uleiurile grase (excepție: uleiul de ricin). Parafina lichidă nu se folosește ca atare, ci se asociază cu unele baze de unguent, pentru a le modifica consistența. Din punct de vedere al toleranței cutanate, este foarte asemănătoare cu vaselina.

Parafina solidă este un amestec de hidrocarburi saturate solide (în special parafine cu lanțuri neramificate, obținute din petrol). Este o masă albă, solidă, onctuoasă, cu structură microcristalină, are punctul de topire între 50-57 °C. În concentrații de 2-5%, mărește consistența bazelor de unguent.

Cerezina (ceara de pământ, ceara minerală) este o parafină care se obține prin purificarea ozoceritei (hidrocarbură cu compoziție complexă).

Bazele de unguent pe bază de hidrocarburi sunt recomandate pentru unguentele protectoare, rezultând unguente cu penetrație slabă (unguente cu hidrocortizon, antibiotice, acid salicilic, sulf, acid benzoic, precipitate de mercur etc.). Dacă nu conțin emulgatori, parafinele nu încorporează apa, din această cauză, industria folosește adaosuri de emulgatori (lanolină, colesterol, ceară, cetaceu etc.).

Baze de unguent emulsii. Din această categorie fac parte bazele de unguent constituite dintr-o fază grasă și una apoasă, la care se adaugă unul sau mai mulți emulgatori. În funcție de natura emulgatorului se deosebesc baze emulsii A/U și U/A. Când în aceeași bază de emulsie se asociază emulgatori din ambele tipuri, se obțin baze sau unguente emulgatoare mixte.

Bazele de unguent emulsii prezintă avantajul că favorizează pătrunderea substanțelor medicamentoase prin piele, făcând posibilă o bună acțiune terapeutică (comparativ cu bazele care nu conțin apă). În consecință, ele se folosesc la prepararea unguentelor de profunzime.

Baze emulsii tip A/U. Aceste baze de unguent conțin apă sau soluții apoase ca fază internă dispersă închisă într-un înveliș de grăsime. Ele prezintă o consistență moale, o capacitate foarte bună de întindere sau ungere.

Lanolina (adeps lanae anhydricus) se obține prin extracția și purificarea lipidelor de pe lîna de oaie. În farmacie, lanolina se găsește, fie sub această formă (anhidră), fie sub formă hidratată (adeps lanae hydrosus sau lanolima, când are un conținut de 25% apă). Din punct de vedere chimic, nu este o grăsime, deoarece nu conține esteri ai

glicerinei. Ea se aseamăna mai mult cu cerurile, deoarece conține alcoolii esterificați cu acizi grași și alcoolii superiori liberi. Lanolina conține steroidi, alcoolii triterpenici și alcoolii cu catenă dreaptă. Dintre aceștia, colesterolul și esterii acestuia sunt cei mai importanți. Lanolina are o mare capacitate de emulsionare a apei (poate incorpora 150-185% apă, această cifră putând fi dublată sau triplată în prezența esterilor colesterolului cu acizii grași). Lanolina se prezintă ca o masă gălbuie, moale, cu miros caracteristic, vâscoasă. Este solubilă în solvenți organici (eter, cloroform, benzină, eter de petrol), insolubilă în alcool și apă. Absorbția prin piele este superioară, în comparație cu vaselina, dar, totuși, slabă. Datorită viscozității crescute se întinde destul de greu pe piele, de aceea asocierea cu uleiurile grase sau uleiul de parafină îi îmbunătățește adezivitatea (prin micșorarea viscozității). Alcoolii de lână, produși care se obțin prin saponificarea lanolinei cu alcoolii, urmată de separarea și purificarea fracțiunii care conține colesterol și alți alcoolii. Alcoolii de lână conțin circa 30% colesterol, 10-15% dihidro-colesterol, precum și lanosterol, agnosterol, izoalcooli alifatici cu o lungime a lanțului începând de la C₁₈ și dioli. Alcoolii de lână se prezintă ca o masă asemănătoare cerii de culoare galbenă până la galben - brună, cu miros slab, caracteristic. Dacă se adaugă 5% alcool de lână în vaselină, capacitatea acesteia de a incorpora apa crește de trei ori. Primul produs a fost eucerina.

Eucerina, amestec de vaselină cu colesterol 1-5%. Eucerina emulsionează până la 200% apă, producând emulsii de tipul A/U.

Alcoolul cetilic CH₃(CH₂)₁₄CH₂OH se găsește în cetaceu sub formă de palmitat de cetil. Are punctul de topire la 45-50°C, când se transformă în soluție gălbui. Emulsiile de alcool cetilic rezistă la acizi, oxidare, temperatură. Nu lasă pete de grăsime pe hartie și are un miros slab, caracteristic. Este solubil în eter, cloroform, uleiuri grase, uleiuri volatile și alcool, fiind insolubil în apă. Dacă se adaugă într-o proporție de 5% în vaselină, acesta va putea incorpora 250% apă. Bazele de unguent pe bază de alcool cetilic se folosesc pentru prepararea unguentelor medicamentoase, dar se pot folosi și ca unguente simple (Unguentum cetilicum - F.Helv.).

F.R.X oficializează ca emulgator de tip A/U, "Alcoholum cetylstearyllicus emulsificans" denumit și Lanette O, care este un amestec de acid stearilic și alcool cetilic. Asociat cu bazele grase va forma unguente tip emulsie A/U foarte stabile.

Spanurile (Arlacel), esteri parțiali ai acizilor grași cu sorbitanii. Aceștia sunt emulgatori neionogeni, care, în asociere cu bazele grase de unguent, dau emulsii A/U, pentru uz extern. În funcție de acidul gras cu care se esterifică sorbitanul, se obțin: Span 20 (monolanoat), Span 40 (monopalmitat), Span 60 (monostearat), Span 80 (monooleat), Span 85 (trioleat). Spanurile sunt solubile în grăsimi și eter, fiind insolubile în apă. Cel mai adesea, se întrebuițează, în proporție de 5-10%, în diferite baze de unguent, pentru a mări capacitatea de incorporare a apei.

Colesterolul (colesterina), emulgator de tipul A/U, care mărește, prin asociere cu bazele de unguent (în proporție de 1-5%), capacitatea de a emulsiona apa. Se prezintă sub formă de lame cristaline, albe sau gălbui, sidefiu, fără miros și gust. Este sensibil la lumină colorându-se în galben. Este solubil în eter și cloroform, parțial solubil în uleiurile vegetale și uleiul de parafină, este insolubil în apă. Are punctul de topire la 147-150°C.

Tegin sunt esteri ai acizilor grași naturali cu glicolii (reprezențați în special prin esteri parțiali ai glicerolului, etilenglicolului sau propilenglicolului). Este o categorie de emulgatori care pot da emulsii mixte și sunt substanțe cu grupări hidrofiele și lipofile. Tipurile de Tegin care se asociază uzual sunt:

- Tegin M (monodistearat de gliceril), cel mai utilizat,
- Tegin G (monodistearat etilenglicol),
- Tegin O (monooleat de gliceril),
- Tegin P (monodistearat de propilenglicol).

Concentrația uzuală la care se folosește Tegin la emulsiile A/U este 1%.

Pentru a se obține un grad de dispersare mai mare, la prepararea bazelor de unguente emulsii A/U, se recomandă ca faza grasă să se topească (nu peste 70°C), să se asocieze apoi cu emulgatorul și abia după aceea să se emulsioneze faza lichidă apoasă (încălzită la aceeași temperatură). La emulsionarea unor cantități mai mari de apă, filmul de ulei va separa particulele de apă unele de altele, fiind supus unei tensiuni tot mai mari, emulsia devenind instabilă. Emulsiile vor fi perfect stabile atunci, când faza apoasă nu depășește 60% față de cantitatea totală de unguent.

Emulsiile A/U sunt incompatibile cu o serie de substanțe care pot degrada emulsiile în timp scurt (acid boric, acid salicilic, fenol, ihtiol etc).

Baze emulsii tip U/A. Emulsiile U/A au faza externă reprezentată de apă sau soluțiile apoase, faza internă dispersată fiind constituită

din grăsimi. Acestea pot să emulsioneze filmul de grăsime al pielii și să-l străbată, manifestînd astfel acțiunea în profunzime. Acest fapt constituie un avantaj, mai ales, în cazul antibioticelor solubile și stabile în mediu apos, precum și în cazul antisepticelor hidrosolubile care își manifestă efectul terapeutic cel mai bine în unguentele emulsii U/A. Acest tip de emulsii sunt recomandabile pentru tratamente pe suprafețe întinse, deoarece nu astupă porii pielii, permit schimburile normale, cedează rapid și integral substanțele medicamentoase și sunt ușor lavabile. La prepararea bazelor de unguent emulsii U/A se folosesc baze grase (vaselină, uleiuri vegetale, parafine, alcoolii grași superiori, ceară, cetaceu etc) la care se adaugă apă sau soluții medicamentoase apoase (faza apoasă) și emulgatori ionogeni și neionogeni de tip U/A.

Emulgatorii ionogeni. Cei mai utilizați sunt:

- săpunurile alcaline, săpunurile de trietanolamină,
- sărurile de sodiu ale esterilor acizilor grași superiori cu acidul sulfuric (ex. Cetilsulfatul de sodiu, stearilsulfatul de sodiu, laurilsulfatul de sodiu). Săpunurile alcaline sunt foarte buni emulgatori U/A, dar datorită reacției alcaline sunt iritanți pentru piele. De asemenea dau incompatibilități cu acizii, metalele grele și compușii alcalino-pământoși.

Ricinoleatul de sodiu este sarea de sodiu a acidului ricinoleic din uleiul de ricin. Acesta dă emulsii U/A stabile. Săpunurile de trietanolamină sunt amino-săpunuri, săruri ale acizilor grași cu aminele. Acestea posedă o reacție alcalină mai slabă decât a săpunurilor alcaline și o reactivitate mai mică comparativ cu metalele grele, de aceea sunt mult mai bine suportate de piele. În practică sunt larg utilizate unguentele de stearină, preparate din stearină, trietanolamină, glicerol, carbonat de potasiu, hidroxid de amoniu și apă.

Laurilsulfatul de sodiu $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\text{OSO}_3\text{Na}$ este utilizat ca emulgator tip U/A în proporții de 0,7-2%. Stabilitatea acestuia este redusă, impunîndu-se prezența unui stabilizant (alcool cetostearilic, alcool cetilic, stearat de gliceril), rezultînd în final unguente cu calități reologice crescute. Laurilsulfatul de sodiu este incompatibil cu: sărurile de aluminiu, de plumb, cu alcaloizii de azot cuaternar, cu argintul proteic, cu sărurile de amoniu etc., din această cauză, fiind înlocuit adesea cu: sărurile alcoolilor alifatici primari superiori, cetilsulfat de sodiu, stearilsulfat de sodiu sau amestecurile lor cu sulfaii alchilici.

Cetilsulfatul de sodiu $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{OSO}_3\text{Na}$ (este de fapt un amestec

de alchilsulfați de sodiu). Se prezintă sub formă de cristale sau pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie. Este solubil în apă și parțial solubil în alcool. Soluțiile apoase au reacție neutră sau slab alcalină, ele tulburându-se și spumificînd la agitare. Cetilsulfatul de sodiu are o acțiune stabilizatoare, prin scăderea tensiunii superficiale la suprafața de separare a celor două faze. Efectul emulgator poate fi amplificat prin adăugarea de diferiți alcooli grași superiori (ex. colesterol) sau prin folosirea unor emulgatori complecși (ceruri emulgatoare).

O altă ceară este **Cera emulsificans cum cetomacrogolum** care este un amestec de alcool cetostearilic și cetomacrogol 1000 în proporție de 8:2. Cera emulsificans cum cetrimid este amestecul alcoolului cetostearilic cu cetrimida în proporție de 9:1. Acești emulgatori sunt folosiți la obținerea emulsiilor U/A foarte stabile la variațiile pH-ului. De fapt, în cazul folosirii acestor emulgatori complecși, la suprafața de separare dintre faza uleioasă și cea apoasă, între moleculele emulgatorului de tip hidrofil se intercalează un emulgator de tip A/U. Prin legăturile moleculare, va rezulta un film complex, realizîndu-se consolidarea miceliului într-un grad așa de mare, încat se formează o structură de gel stabilă.

Emulgatorii neionogeni. Sunt tot mai prezenți în practica curentă.

Aceștia sunt reprezentanți ai grupului esterietierilor acizilor grași superiori cu alcoolii și polioxietilenglicolilor și acizilor grași superiori care posedă grupări hidrofile. Aceștea sunt compușii din gama:

- tween,
- mirj,
- brij, și
- cremoforii.

Tween (Crill). Aceștia sunt emulgatori U/A foarte apreciați.

Dependent de natura catenelor de PEG, se cunosc:

- Tween 20,
- Tween 40,
- Tween 60,
- Tween 80.

Tween-urile incorporate în diferite baze de unguent dau emulsii U/A foarte stabile (chiar și la variații ale pH-ului și la adaosul de electroliți) bine suportate de piele. Majoritatea tween-urilor sunt forme lichide, unele, semisolide (Tween 60), acestea fiind solubile în apă, alcooli și grăsimi.

Brij sunt eteri ai alcoolilor grași cu polietilenglicolii, majoritatea au un caracter hidrofil și dau emulsii U/A dacă se asociază bazelor de

unguent. Se cunosc și câțiva reprezentanți lipofili.

Esterii acizilor grași cu polietilenglicolii (Mirj), cei mai utilizați fiind cei ai acidului stearic (Mirj 45, Mirj 53). Datorită hidrofiliei pronunțate aceștia dau emulsii U/A.

Bazele de unguent emulsii U/A prezintă o toleranță cutanată excepțională, avînd ca fază externă apa. Acest lucru poate determina uscarea treptată a unguentelor și modificarea concentrației substanțelor active datorită evaporării apei. De aceea unguentele emulsii U/A trebuiesc păstrate în mod corespunzător, de obicei în tuburi metalice polisate în interior.

Un alt dezavantaj, datorat apei ca fază externă, este faptul că aceasta constituie un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor, mai ales ciuperci. Pentru a preveni aceste fenomene se adaugă substanțe conservante (fenosept 2‰).

Bazele hidrosolubile (hidrofile). În această categorie intră excipienții care sunt miscibili cu apa sau se dizolvă în ea, formînd geluri coloidale. Baze de unguent cu macrogoli (polietilenglicoli-PEG, carbowax). Sunt polimeri de condensare ai oxidului de etilen, avînd formula $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{-O-CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{OH}$, în care n poate varia între 2 și 200. Denumirea lor este însoțită de o cifră care corespunde aproximativ la greutatea lor moleculară. Polimerii inferiori (PEG 200-500) sunt lichide vîscoase, în timp ce compușii cu greutate moleculară peste 1000 (1000 -10.000) au consistență ceroasă sau solidă. Hidrofilia lor este dată de către cele două funcții de alcool primar și datorită atomilor de oxigen. PEG nu hidrolizează, nu alterează, nu sunt iritanți, sunt insensibili față de electroliți și față de compușii metalici, fiind neionogeni. Sunt solubili în: alcool, clorofom, insolubili în eter, uleiuri grase, grăsimi și hidrocarburi parafinice.

Bazele de unguent cu PEG. Au un aspect asemănător cu cel al vaselinei, prezintă un luciu caracteristic și sunt hidrofile, au o bună capacitate de întindere, sunt aderente, nu obstruează porii, ceea ce a dus la utilizarea lor masivă în dermatologie, în defavoarea grăsimilor. Marele avantaj îl constituie indiferența fiziologică (cu excepția țesuturilor eczematoase), unele fiind resorbite numai în cantități mici de către piele. Datorită caracterului hidrofil încorporează secrețiile rănilor, producînd uscarea lor mai rapidă. Ca urmare a proprietăților lor higroscopice slabe, unele unguente prezintă o acțiune siccativă, astringentă.

Un dezavantaj este tendința de a cristaliza, neajuns care se poate elimina prin asocierea cu substanțe din grupa tensioactivelor. Bazele

de unguent cu PEG sunt recomandate în dezinfecții ale pielii, în procese inflamatorii, supurative, necrotice, în alergii și în micoze ale pielii. Substanțele active, cel mai des asociate, sunt acelea care nu sunt solubile în baze grase (ex. acidul salicilic, anestezina, acidul boric, cloramina, resorcinolul). PEG nu sunt însă indiferenți din punct de vedere chimic, producându-se reacții la grupările -OH, cu formare de săruri de oxoniu (ex. acidul acetilsalicilic, sărurile de argint, tio-sulfamidele). Penicilina și bacitracina sunt inactivate, creozotul, timolul (dependent de concentrație) conduc la lichefierea unguentului (lichefierii care pot fi împiedicate dacă se adaugă 5% alcool cetilic sau cetilstearic). Unele substanțe medicamentoase dispersate în PEG determină apariția colorațiilor (resorcinolul se brunifică, oxidul galben de mercur devine verde, derivații de teofilină și sulfonamidele se colorează în galben, acidul tanic se colorează în brun).

Bazele de unguent cu hidrogeluri. Acestea sunt macromolecule coloidale care au capacitatea de a gonfla în prezența apei, formând hidrogeluri constituite dintr-un schelet în care acționează forțe cu valențe secundare, care alcătuiește o rețea (care reține apa prin sorbție). Acest tip de baze, datorită conținutului mare în apă (80-90%) sunt utilizate în unguente antiseboreice, fiind preferat și pentru unguentele oftalmice. Se îndepărtează cu ușurință prin spălare și, de aceea, sunt recomandate pentru tratarea regiunilor acoperite cu strat pilos abundent. Hidrogelurile au un grad înalt de compatibilitate cu cele mai multe substanțe medicamentoase. pH-ul se poate regla ușor prin tamponare, devenind insensibile la electroliți și la variațiile de pH. Efectul terapeutic este mai bun decât cel produs de preparările cu baze grase, resorbția și penetrația substanțelor active fiind mai bună. Prin evaporarea apei, produc un efect de răcorire a pielii, formând în același timp un film continuu pe tegumente. De aceea, pentru a împiedica o deshidratare rapidă, în bazele de unguent cu hidrogeluri se adaugă propilenglicol, glicerol sau sorbitol.

Conservarea antimicrobiană se realizează cu:

- nipagin 0,1-0,2%, - acid benzoic, - clorhexidină, - fenosept 2% (0,5-1%).

Baze de unguent cu hidrogeluri organice. Sunt macromolecule care, din punct de vedere al provenienței, pot fi:

- naturale (amidon, algi-nați, pectine, carageen),
- semisintetice (derivați de celuloză, metilceluloză, carboximetilceluloză),
- sintetice (alcool polivinilic, polivinilpirolidona, carbocoli).

Amidonul întră în compoziția unguentului de glicerină, care se prepară din amidon, apă și glicerină. În F.R. este redată formula oficială a glicerolatului de amidon (Unguentum glyceroli).

Pectinele. Sunt poliuronide simple, bine suportate de piele, care sunt indicate mai ales în cadrul arsurilor de gradul I și II, deoarece favorizează refacerea țesutului de granulație. Din punct de vedere chimic, pectina este alcătuită din molecule de acid galacturonic, având grupări carboxilice parțial esterificate cu alcool metilic. Acidul D-galacturonic este stereoizomerul acidului D - manuronic de care se deosebește doar prin orientarea diferită în spațiu a unei grupări -OH. Gelul de pectină este incompatibil cu substanțele care prezintă o reacție puternic acidă sau alcalină, cu substanțele oxidante, cu enzimele, când se produce o scădere a vascozității datorită depolimerizării sau scindării lanțurilor macromoleculare.

Alginații. Se utilizează sărurile solubile ale acidului alginic (care la randul său este obținut din alge brune). Sunt solubili în apă rece și fierbinte cu care formează mucilagii. Gelurile de alginat sunt bine tolerate de către piele, nu au acțiune iritantă, determină scăderea timpului de epitelizare, regresarea eritemelor și a ulcerățiilor.

Derivații de celuloză. Metilceluloza și carboximetilceluloza sunt două produse semisintetice, care dau hidrogeluri mai stabile comparativ cu macromoleculele naturale.

Metilceluloza (Tylaze, Adulsion, Sycelose, Methocel) este eterul metilic al celulozei, fiind un polimer neionogen. Tipurile comerciale diferă după gradul de polimerizare și prin numărul de grupări esterificate pe unitatea de glucoză. Cel mai adesea în farmaceutică se folosește gradul de polimerizare de circa 400. Gelurile de metilceluloză, ca baze de unguent permit o resorbție mai bună a substanțelor active decât cele din bazele grase, nu sunt iritante, fiind bine suportate de către piele, sunt stabile la variații largi de pH (3-11). Acest lucru permite asocierea cu o gamă largă de substanțe. Sunt incompatibile cu taninul, clorura mercurică și fenolii, care conduc la coagularea hidrogelului.

Carboximetilceluloza sodică (celulozo-glicolatul de sodiu) este un electrolit anionic, se hidratează într-un grad mai mare decât metilceluloza, de aceea hidrogelul ei nu este opalescent. Este o pulbere alb-gri, granuloasă, higroscopică, solubilă în apă, dă soluții vâscoase și este compatibilă cu glicerolul, pectinele, amidonul și propilenglicolul. Gelul este sensibil la asocierea cu acizii când flocoază și este incompatibil cu derivații de amoniu cuaternar (cu care formează complecși).

Carbopolul este o macromoleculă sintetică, fiind un polimer al acidului acrilic cu greutate moleculară foarte mare. Este solubil în apă, are reacție acidă, care prin neutralizare dă un gel vâscos care servește bine ca bază de unguent. Hidrogelul de carbopol aderă bine la piele, nu este lipicios și este ușor lavabil. Concentrațiile cele mai folosite sunt de 1-1,5%. Carbopolii sunt utilizați ca baze de unguent hidrofiele, în care se încorporează numeroase substanțe active: aureociclină, acid benzoic, acid boric, acid salicilic, gudroane, ihtiol, iod și compuși pe bază de iod etc.

Alcoolul polivinilic este un polimer format din macromolecule liniare care conțin radicali $-CH_2$ și $-CHOH$ alternați în mod regulat. Alcoolul polivinilic are capacitatea de a forma pelicule fine, cu rol protector, care sunt stabile, nemetabolizabile, nevolatile, cu o mare inerție chimică, protejând pielea de substanțele dăunătoare. Gelurile de alcool polivinilic pot fi baze de unguente hidrofiele (cel mai adesea pentru antibiotice și derivații de hidrocortizon).

Bentonitele sunt obținute din materii anorganice pămîntoase, argile, constituite în special din silicați de aluminiu hidratați, asociați în proporții variabile cu oxizi de magneziu, fier și mangan. Ionii de siliciu și de aluminiu sunt așezați sub formă de straturi (siliciu-aluminiu sau siliciu-aluminiu-siliciu) prin neregularități, în rețeaua stratificată rămînînd o sarcină negativă liberă, la care se leagă cationi (Na^+ , Ca^{2+}) care se pot schimba cu alți cationi. Această structură permite absorbția unei mari cantități de apă, bentonitele mărimdu-și considerabil volumul, de pînă la 20 de ori, distanța dintre straturile cristaline crescînd de la 9,8Å la 20Å. Sub acțiunea apei bentonita formează un gel tixotrop cu pH-ul 8-10. Deoarece hidrogelurile de bentonită au o acțiune de uscare a pielii, precum și o acțiune astringentă, se adaugă cantități mici de uleiuri grase, lanolină sau monostearat de glicerol. Va rezulta un gel onctuos cu o bună capacitate de întindere. Bazele de unguent cu bentonite încorporează foarte bine acidul boric, fenolii, gudroanele, iodul, sulfamidele etc. Bentonitele, în afară de calitățile astringente, sicative și dezodorizante, absorb secrețiile rănilor și rețin bacteriile. Se pretează la unguente contra arsurilor deoarece nu produc iritații și au o bună toleranță cutanată.

Silicatul de aluminiu și magneziu coloidal (Veegum) este tot un hidrogel anorganic obținut prin purificare din argile din clasa montmoriloniților. Se pretează foarte bine pentru prepararea de hidroge-

luri hidrofile. În concentrație de 10% formează cu apa geluri stabile, tixotropice, care aplicate pe piele, se întind într-un film continuu, transparent, flexibil. Se cunosc mai multe tipuri de veegum, cel mai utilizat fiind Veegum HV (high viscosity).

Aerosilul este o altă substanță anorganică de natură silicico-coloidală, care prin amestecarea cu apă la 60°C, în proporție de 10%, formează un gel transparent de consistența vaselinei. Aerosilul are o suprafață specifică mare (diametrul particulelor este între 4-40 nm) ajungând la 50-450 m²/gram. Datorită grupărilor silanol și siloxan, pe suprafața sa sunt posibile diferite interacțiuni (adsorbție fizică, punți de hidrogen, reacții de suprafață). Efectul adsorbant maxim îl are asupra apei, viscozitatea explicându-se prin formarea punților de hidrogen dintre gruparea silanol și apă. Viscozitatea poate fi mărită prin adaos de substanțe tensioactive sau electroliți. Gelul se poate amesteca cu baze grase, este bine suportat de piele, nu produce iritații. În baze de aerosil se pot include cu succes acid boric, eucaliptol, sulf, oxid de zinc, camfor, iodură de potasiu, ulei de terebentină, constituind un bun excipient și pentru antibiotice.

Hidroxidul de aluminiu coloidal este constituit din fibre microcristaline liniare cu un diametru de cca. 50l. Se dispersează foarte ușor în apă formând hidrogeluri care pot fi folosite ca baze de unguent. În stare uscată, fibrele microcristaline sunt acoperite cu acid acetic absorbit. La dispersarea în apă, acidul acetic va ioniza, lăsând ionii de H⁺ pe suprafața fibrelor (de aceea pH-ul gelului format este de 4-4,5 și are un miros de acid acetic). Pentru a atinge maximum de viscozitate (situat la 5,5-7,5) se asociază cantități mici de borax, obținându-se un gel tixotrop bine suportat de piele cu proprietăți astringente. Gelurile pe bază de hidroxid de aluminiu coloidal sunt foarte eficiente în unele unguente protectoare, cercetările demonstrând că acestea au reale calități antimicrobiene și antifungice.

Baze de unguent cu siliconi (silicongeluri). Siliconii în unguente sunt utilizați pentru proprietățile lor hidrofobe remarcabile, care le recomandă în domeniul unguentelor de protecție. Siliconii sunt polimeri sintetici în care atomii de siliciu sunt cuplați prin atomii de oxigen, iar atomii terminali sunt ocupați cu radicali organici. Siliconii conțin circa 70% elemente organice (oxigen și siliciu) și circa 30% radicali alchilici și arilici. În funcție de gradul de polimerizare și de radicalul organic se obțin:

- produși de polimerizare uleioși (cu structură lanț unde substituentul este metil),

- rășinoși (cu rețea tridimensională) sau
- elastici (lanțuri lungi).

Prođușii de polimerizare uleioși sunt singurii folosiți în practica farmaceutică, au tensiune superficială foarte scăzută față de cea a apei (ceea ce determină caracteristicile hidrofobe). Fiecare tip de ulei de silicon este caracterizat printr-o anumită valoare a viscozității, cele mai potrivite fiind cele cu viscozitatea de 300-500 cP. Siliconii sunt termostabili, prezintă inerție chimică, o compatibilitate excelentă cu pielea, se pot întinde ușor, în pelicule foarte subțiri, efectul hidrofob pe care îl transmit substratului fiind apreciabil. În cazul unguentelor oftalmice, s-a constatat că produc o iritare de scurtă durată a conjunctivei. Peliculele de siliconi oferă protecție foarte bună împotriva apelor salin, acizilor, alcaliilor, detergenților, îngrășămintelor, împotriva altor agenți de curățire, înlăturând riscul alergiei cutanate sau a dermatozelor dobândite. Siliconii se îndepărtează ușor de pe piele, nu produc iritații cutanate dar nu se aplică pe pielea inflamată. În general, siliconii se asociază și cu alte baze de unguent (aerosil, baze grase, emulgatori).

Prepararea unguentelor. La prepararea unguentelor se respectă următoarele faze de lucru:

- pregătirea bazei de unguent,
- dispersarea substanțelor medicamentoase,
- omogenizarea,
- verificarea calității,
- ambalarea.

Pregătirea bazei de unguent. Componentele bazelor de unguent grase se topec, se filtrează dacă este necesar, și se amestecă pînă la răcire.

Bazele de unguent emulsie de tip A/U se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită, în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă pînă la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent emulsie de tip U/A se prepară prin dispersarea fazei grase topite în faza apoasă, în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă pînă la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent hidrosolubile se prepară în funcție de caracteristicile componentelor respective.

În general, bazele de unguent sunt constituite din una sau mai multe componente. În formulele Industriale se prescrie excipientul

care urmează a fi folosit, înscris în regulament sau farmacopee, dependent de proprietățile substanțelor medicamentoase și de scopul urmărit. Dacă bazele de unguente componente sunt de natură grasă, dar au puncte de topire diferite, topirea se va face în ordinea descrescătoare a punctului lor de topire.

Componentele cu punct de topire ridicat (ceară, cetaceu, parafină, colesterol etc.) se topesc mai întâi în cazane electrice, sau în cazane cu cămașe de aburi (în laborator în capsule de porțelan pe baia de apă), pentru a evita descompunerile, iar apoi se adaugă treptat celelalte componente în ordinea descrescătoare a punctelor lor de topire.

După topire, masa se filtrează la cald, de obicei prin tifon, iar dacă este necesară filtrarea prin hîrtie de filtru, atunci filtrarea la cald se va face folosind pîlnii speciale și hîrtie de filtru uscată în prealabil în etuvă. Filtrarea se poate face și în etuvă, care se încălzește la o temperatură mai ridicată decît punctul de topire al bazei.

După filtrare, substanțele medicamentoase solide se dispersează sau soluțiile lor se adaugă în bazele de unguent prin amestecare permanentă, fiind folosite în acest scop malaxoare de diferite construcții (cu ancora, cu palete, cu turbină).

La amestecarea unor cantități mari de unguente, paste sau liniamente în cazane, adeseori nu se obține gradul necesar de dispersie a substanțelor medicamentoase. De aceea, în condiții de uzină unguentele sînt supuse omogenizării. Pentru omogenizare sînt folosite omogenizatoare cu 2 sau 3 valțuri, care au suprafața netedă și care se rotesc în sens opus cu viteze diferite. Pentru menținerea temperaturii optime de preparare a unguentului, unele omogenizatoare sînt prevăzute cu sisteme de încălzire sau răcire cu apă. La prepararea unguentelor de tip emulsie, suspensie, sau unguentelor mixte poate fi folosit aparatul cu rotor pulsativ.

Sterilitatea este obligatorie în cazul unguentelor oftalmice, a celor care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor. Preparările se fac în cele mai multe cazuri aseptice, deoarece încălzirea la temperatura de sterilizare, poate să antreneze reodestrucția sau distrugerea gelurilor, separarea substanțelor medicamentoase sau a fazelor. În consecință, bazele de unguent, ustensilele, vesela, ambalajele se sterilizează separat.

Controlul calității. Controlul calității se efectuează la fiecare etapă a procesului tehnologic conform normelor de producere și FRX, p.951. Se determină: omogenitatea, mărimea particulelor, pH-ul, masa to-

tală pe recipient, sterilitatea după caz, dozare.

Condiționarea unguentelor, linimentelor și pastelor se face în recipiente confecționate din diferite materiale, care protejează unguentele de acțiunea agenților atmosferici, împiedică pierderea apei prin evaporare, asigură conservarea preparatelor pe toată perioada termenului de valabilitate, asigurând totodată și comoditatea aplicării.

Pentru ambalarea unguentelor și linimentelor se folosesc borcane de sticlă sau din polimeri, tuburi din aluminiu și polimeri. Tuburile de aluminiu sînt confecționate din aluminiu de tipul A6, A7. Tuburile metalice în interior sînt polisate cu un lac protector (tip P-550) iar partea exterioară cu vopsea email, pe care se aplică eticheta.

Tuburile din materiale plastice pot fi confecționate din: polietilena, polipropilena.

Ambalarea unguentelor se face cu ajutorul unor mașini automate de umplut. Mașinile pentru umplerea tuburilor sînt produse într-un șir de țări, așa ca: Rusia, Italia, Germania, Suedia. Mașinile pentru umplut tuburi ale firmei "Yvka" (Germania) și "Arepko" (Suedia) prevăd umplerea tuburilor într-un flux de gaz inert, necesar în cazul unguentelor ce conțin substanțe ușor oxidabile.

În prezent se întîlnesc diferite dispozitive pentru ambalarea pastelor în rezervoare înzestrate cu dispozitive cu vid, prin care cu un piston mobil pasta este împinsă spre exterior.

Conservarea unguentelor, linimentelor, pastelor. Termenele și condițiile de conservare ale unguentelor, linimentelor sînt indicate în documentația analitică de normare. Factorii mediului înconjurător, mai ales schimbarea temperaturii influențează negativ calitatea unguentelor, linimentelor și pastelor. La temperaturi înalte, la lumină și în prezența apei grăsimile și uleiurile vegetale rîncezesc rapid, astfel brusc scade activitatea lor terapeutică.

În unguentele preparate pe vaselină, hidrocarburi, odată cu ridicarea temperaturii este posibilă separarea fazei lichide, în unguentele tip suspensie sînt posibile procese de sedimentare.

Hidrogelurile pe bază de derivați ai celulozei, bentonite și fitosterină la temperaturi ridicate pierd din conținutul lor de apă și își modifică structura de gel, uscîndu-se.

Acumularea de produse specifice procesului de oxidare (peroxizi, hidroperoxizi, aldehide și chetone, alcooli și acizi) atât în baze și componentele ei, cît și în unguente indică faptul, că tipul de ambalaj n-a fost ales rațional sau nu au fost respectate condițiile de păstrare.

Pentru prevenirea oxidării bazelor de unguente, a unguentelor, lini-

mentelor și pastelor se prevede adăugarea de antioxidanți (conservanți) (butiloxianizol, butiloxitoluol, eteri ai acidului galic (etil – propil – dodecil - galați), compuși organici și neorganici cu conținut de sulf ș.a.

Probleme pentru instruire

1. Alcătuiți bilanțul material, determinați randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum la etapa de dispersare a substanței medicamentoase în baza de unguent; la etapa de omogenizare și în final la prepararea 500g unguent cu oxid de zinc.

2. Alcătuiți prescripția de lucru pentru prepararea a 10kg unguent de mercur alb, avînd în vedere că coeficientul de consum la etapa de pregătire a bazei pentru unguent este egal cu 1,003, la etapa de amestecare a amidoclorurei de mercur cu baza de unguent = 1,002, în faza de omogenizare = 1,005.

3. Linimentul de streptocidă păstrat în termostat la temperatura 45°C s-a stratificat timp de 6 ore. Este calitativ linimentul sau nu?

4. Poate fi întrebuițat linimentul de naftalan cu pH-ul mai mic de 7,0? Cum poate fi corectat pH-ul linimentului?

5. Două linimente cu aceeași compoziție au fost fabricate prin metode diferite. Unul dintre ele este steril, celălalt nu. Ce concluzie despre modul de preparare puteți face?

6. Componenta linimentului de streptocidă include: streptocidă, ulei de pește, emulgatorul Nr.1 și apă. Argumentați substituirile posibile în prescripție.

Model de rezolvare

1. Să admitem, că la etapa de dispersare a oxidului de zinc în vaselină pierderile constituie 20g. Ecuația bilanțului material va fi:

$$500 = 480 + 20 ,$$

$$\eta = 480/500 \times 100\% = 96\%,$$

$$\varepsilon = 20/ 480 \times 100 = 4,17\%,$$

$$Kc = 500/ 480 = 1,042.$$

Dacă considerăm că la etapa de omogenizare pierderile alcătuiesc 15g, ecuația bilanțului material este:

$$480 = 465 + 15$$

$$\eta = 465/480 \times 100\% = 96,88\%,$$

$$\varepsilon = 15/480 \times 100\% = 3,12\%,$$

$$Kc = 480/465 = 1,032.$$

Ecuația bilanțului material comun ambelor etape:

$$500 = 465 + 35$$

$$\eta = 465/500 \times 100\% = 93\%,$$

$$\varepsilon = 35/500 \times 100\% = 7\%,$$

$$Kc = 500/465 = 1,075.$$

2. La alcătuirea prescripției de lucru trebuie de luat în considerație că la etapa de omogenizare trebuiesc transmise $10 \times 1,005 = 10,05\text{kg}$ unguent.

La etapa de amestecare a amidoclorurei de mercur cu baza de unguent prescripția trebuie alcătuită pentru $10,05 \times 1,002 = 10,07\text{kg}$ de unguent.

La etapa de pregătire a bazei pentru unguent (cantitatea de vaselină și lanolină anhidrică) trebuie calculată pentru $10,07 \times 1,003 = 10,10\text{kg}$ unguent.

Cu alte cuvinte, pentru lanolină și vaselină:

$$Kc = 1,01 \quad (Kc = 10,1/10,0 = 1,01),$$

pentru amidoclorura de mercur –

$$Kc = 1,007 \quad (Kc = 10,07 / 10,0 = 1,007).$$

Prescripția de lucru:

$$\text{Aminoclorură de mercur} - 1 \times 1,007 = 1,007\text{kg},$$

$$\text{Vaselină} - 6 \times 1,010 = 6,06\text{kg},$$

$$\text{Lanolină anhidrică} - 3 \times 1,010 = 3,03\text{kg}.$$

3. Linimentul nu este calitativ. Conform cerințelor linimentul nu trebuie să se stratifice în termostat la 45°C timp de 8 ore. La expirarea acestui termen se admite o separare a fazei uleioase, care constituie a patra parte din înălțimea stratului de liniment (25%).

4. Linimentul de naftalan cu un pH mai mic de 7, nu poate fi livrat. pH-ul poate fi corectat prin adăugare de soluție hidroxid de sodiu 10%.

5. Dacă linimentul este steril, el a fost preparat prin dispersare cu ultrasunet (prin efectul de cavitație).

6. Documentația analitică de normare admite utilizarea uleiului de pește, grăsimii de pește și animale, grăsimii de pește vitaminizată, uleiului de ricin. Emulgatorul Nr.1 poate fi înlocuit cu tveen-80 sau carboximetilceluloză de sodiu (CMC). Linimentul preparat în acest mod se consideră a fi echivalent celui alt.

Lucrul independent in laborator

Lucrul practic se îndeplinește conform planului individual.
Preparați:

1. 50g unguent cu oxid de zinc, sulf, xeroform, camfor.
2. 50g liniment balsamic, cu streptocidă.
3. 50g pastă de zinc.
4. Verificați calitatea produselor preparate.
5. Alcătuiți bilanțul material.
6. Ambalați forma medicamentoasă.

Produsul finit se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de laborator.

Unguent cu oxid de zinc 10% (Unguentum Zinci oxydi 10%)

Compoziție: Oxid de zinc - 10g,
Vaselină - 90g.

Descriere. Unguent de consistența semisolidă, alb sau alb-gălbui, cu miros slab de lanolină.

Preparare, standardizare și conservare. Vezi tabelul 15. Prezentare - unguent în tuburi de aluminiu a câte 25 g.

Întrebuințare. Dermatită de „scutece”, intertrigo, miliarie, plăgi superficiale, combustii, dermatite, afecțiuni ulceroase ale pielii, escare; eczemă în stadiul de acutizare, herpes simplex, streptodermie, ulcere trofice.

Unguent cu sulf (Unguentum sulfuratum simplex)

Compoziție: Sulf precipitat - 10g,
Emulsie consistentă apă /vaselină ad 100g.

Descriere. Unguent de consistența semisolidă, de culoare galbenă, cu miros specific.

Preparare, standardizare și conservare. Vezi tabelul 15.

Prepararea începe cu pregătirea bazei de unguent. Compoziția emulsiei consistente apă/vaselină:

Vaselină - 60g,
Emulgător T-2 - 10g,
Apă - 30g.

Într-o capsulă de porțelan cu capacitatea 0,5litri se topește la temperatura 80-85°C emulgătorul T-2 și vaselina. La amestecul topit se adaugă apa distilată (80-95°C) și se emulgează cu ajutorul unui malaxor elicoidal mecanic timp de 15-20min pînă la răcire. În mojar

se amestecă sulful mărunțit cu baza de unguent pregătită și se omogenizează. Se păstrează în borcane de sticlă.

Întrebuințare. Recomandat în tratamentul scabiei, al acneei și altor infecții ale pielii (dermatite, intertrigo, impetigo, piodermite, candidoze).

Unguent cu xeroform 10%
(Unguentum xeroformum 10%)

Compoziție: Xeroform - 10g,
Vaselină - 85g,
Parafină - 5g.

Descriere. Unguent de consistența semisolidă, de culoare galbenă, cu miros specific.

Preparare, standardizare, conservare. Vezi tabelul 15. Forma de eliberare - borcane de sticlă cu capacitatea 15-20g.

Întrebuințare. Extern. Sicativ, astringent, antiseptic.

Unguent cu acid boric 10%
(Unguentum Acidi borici 1 %)

Compoziție:

Acid boric - 10g,
Vaselină - 90g.

Descriere. Unguent de consistența semisolidă, de culoare albă, fără miros.

Preparare, standardizare și conservare. Vezi tabelul 15.

Întrebuințare. Extern. Antiseptic.

Liniment cu streptocidă 5%
(Linimentum Streptocidi 5%)

Compoziție:

Streptocidă	-	5g,
Ulei de pește	-	34g,
Emulgator Nr.1	-	5g,
Butiloxianizol	-	0,02g,
Tween sau carboximetilceluloză de sodiu	-	1,68g,
Apă purificată - pînă la		100g.

Adnotare: Uleiul de pește poate fi înlocuit cu ulei de ricin.

Descriere. Masă vîscoasă, de culoare gălbuie, cu miros specific, pH - 6,4-7,5.

Preparare, standardizare și conservare. Vezi tabelul 14.

Forma de eliberare - borcane din sticlă sau tuburi din aluminiu sau polimeri.

Întrebuințare. Extern. Tratarea plăgilor, arsurilor și altor procese inflamatorii. Antibactericid.

Tabelul 14

**Schema preparării linimentelor-emulsii
și linimentelor-suspensii**

Etapele si operatiile procesului tehnologic	Descrierea actiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control
Pregătirea materiilor prime și materialelor inițiale.	1. Se alcătuiște prescripția în dependentă de cantitatea necesară de liniment. La prepararea linimentelor-emulsii se cîntăreste emulgatorul nr.1 sau T-2, uleiul (naftalanul s.a.), emulgatorul nr.1 sau T-2, uleiul de ricin (ulei de peste), se măsoară apa.	Balante tehnice si de mîna, greutate marcate, cească de porelan cu capacitatea de 200-250 ml; cilindru cu capacitatea de 50-100 ml, spatulă, bagehete, flacoane de sticlă.	
	2. Amestecarea emulgatorului cu apa. Emulgatorul se topește pe baia de apă într-o capsulă de portelan, se adaugă apa caldă și se încălzește pînă la un amestec omogen.	Baia de apă, termometre.	Temperature la încălzire nu mai mare de 80°C. vizual se apreciază gradul de omogenizare.

	<p>3.Prepararea suspensiei în ulei. Streptocida (sintomicina, xeroforul s.a.) mărunțită se triturează minutios în mojar cu ulei.</p>	<p>Mojar cu diametrul 10-12 cm cu pistil. Placă de celuloid.</p>	
<p>Prepararea linimentului:</p> <p>liniment-emulsie</p>	<p>Amestecul de emulgator cu apă se răcește până la 43-45°C și se asează sub turbinei malaxorului în așa mod, încât statorul turbinei și rîndul superior al orificiilor de absorbție să fie acoperite, iar între turbină și fundul paharului să rămîna un spațiu liber de 5-10mm. Se introduce malaxorul la viteza 1-3 mii rot./min și prin amestecarea permanentă faza de ulei sub formă de suvoi subțire. Emulgarea se petrece timp de 3-5 min pînă la formarea unei emulsii omogene de tip U/A. Mai apoi malaxorul se oprește și emulsia U/A se distruge, după ce mai emulgăm 2-3 min.</p>	<p>Malaxor cu turbine, termometru, ceas.</p>	<p>Regimul de temperatură, viteza de amestecare.</p>

<p>-liniment-suspensie</p>	<p>La amestecul de emulgator cu apă adus pînă la 40-45°C într-o capsulă de portelan prin amestecare continuă, se adaugă suspensia de substanțe medicamentoase în ulei și se dispersează timp de 7-10 min. linimentul pregătit se cîntărește.</p>	<p>Malaxor cu palete sau elicoidal cu dispozitiv de acționare superior, mixer sau degenerator a țesuturilor.</p>	<p>Regimul de amestecare, timpul și viteza malaxorului 70-80 rot./min.</p>
<p>Standardizare</p>	<p>1. Dozare și identificare.</p> <p>2. Determinarea pH-ului.</p> <p>3. Impurități mecanice: 5g preparat se triturează în mojar și în porții mici se adaugă 45ml apă. Soluția se strecoară prin două straturi de tifon.</p> <p>4. Determinarea gradului de dispersie a particulelor.</p> <p>5. Determinarea stabilității termice: a) se încălzește 30g liniment într-o boxă închisă în termostat timp de</p>	<p>Mojar, pîlnie, servetele de tifon.</p> <p>Microscop cu ajustaj și microscurub.</p> <p>Termostat instalat la temperatura - 45±0,5°C.</p>	<p>Conține 4,75-5,25% preparat față de cantitatea prescrisă.</p> <p>Lipsa impurităților mecanice.</p> <p>Dimensiunea particulelor nu trebuie să depășească 50 mkm.</p> <p>Nu trebuie să aibă loc separarea fazelor.</p>

	6 ore. b) 10g liniment se îngheată într-o epurată la - 20°C și se dezgheată la temperatura camerei.		
Ambalare și conservare	Linimentele se eliberează în flacoane din sticlă brună umplute până sus, se păstrează la loc uscat ferit de lumină.	Eticheta „Intern”.	<u>Adnotare:</u> Dacă la suprafața linimentului de streptocidă (sintomicină) la păstrare se formează o peliculă galbenă sau brună (produse de oxidare a emulgatorului) aceasta nu servește drept semn că linimentul e de calitate proastă. Înainte de întrebuințare pelicula se înlătură.

Liniment de naftalan 10%
(Linimentum Naphthalani liquidi 10%)

Compoziție:

Naftalan rafinat -10g,
Emulgator Nr.1 - 6g,
Apă purificată - până la 100g.

Descriere. Masă vâscoasă, de culoare brun-deschisă, cu miros slab de petrol, pH 7,0-8,2. Se amestecă în toate proporțiile cu apă.

Preparare, standardizare, conservare: Vezi tabelul 14.

Forma de eliberare – tuburi sau borcane din sticlă.

Întrebuințare. Extern. Antiinflamator, la tratarea bolilor de piele (exeme, neurodermii, furunculoză), dureri nevralgice, boli inflamatorii ale articulațiilor și mușchilor.

Liniment balsamic (după Visnewski)
(Linimentum balsamicum Vischnevsky)

Compoziție:

Catran (gudron) de mesteacăn- 3g
 Xeroform - 3g
 Aerosil - 5g
 Ulei de ricin sau ulei de pește - 89g

Descriere. Liniment de culoare gălbuie sau brună, dacă e pregătit pe ulei de pește are miros specific.

Preparare, standardizare și conservare. (Vezi tabelul 14).

Forma de eliberare în tuburi câte 40g sau câte 100g sau borcane din sticlă brună. Valabilitate 3 ani.

Întrebuintare. Antiseptic. Regenerativ.

Tabelul 15

Schema preparării unguentelor

Etapele și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control
Prescripția de lucru		F.R.X, Ph. Eur.	
Pregătirea materialelor inițiale:	Componentele inițiale se cântăresc	Balante electronice de mână și tehnice, greutate marcate.	
mărunțirea și cernerea substanțelor medicamentoase	Susstanțele medicamentoase insolubile în baza de unguent se aduc la un grad de finețe corespunzător și se cern prin sită. Oxidul de zinc se trece cu ajutorul unei pelicule de celu-	Mojar cu pistil, sită cu diametrul orificiilor 0,16 și 0,12 mm cu rezervor și capac, oi de hîrtie, placă de celuloid.	Vizual se controlează lipsa conglomeratelor de substanțe medicamentoase

	loid prin sita cu diametrul orificiilor de 0,12mm.		
pregătirea bazei de unguent	Baza de unguent sau componentele ei se topesc într-o ceașcă de porțelan pe baia de apă. După topire masa se filtrează prin tifon (3 straturi) pentru îndepărtarea eventualelor impurități mecanice. Filtrarea se face la cald, folosind pîlnie specială.	Ceașcă de porțelan cu diametru 15-18cm, baie de apă, termometru. Pîlnie, servetele de tifon.	Se controlează regimul de temperatură.
Dispersarea sau încorporarea substantelor medicamentoase în baza de unguent	Substanțele medicamentoase se încorporează în bază de unguent ținînd seama de proprietățile fizico-chimice a componentelor insolubile în bază de unguent, mărunțite preventiv, se introduce în bază de unguent topită și se amestecă pînă la răcire completă. Unguentul se cîntărește (G_1)		

Omogenizare	Unguentul de tip suspensie sau unguent de tip emulsie sînt supuse omogenizării la moara coloidală sau cu ajutorul rotorului pulsativ. Unguentul se cintarește (G_2)	Aparat cu rotor pulsativ.	Controlul omogenității și al gradului de dispersie. FR X, p.952.
Standardizare	1. Identificarea și determinarea cantitativă.		
	2. Determinarea gradului de dispersie.	Microscop, ocular-micrometru, lame de sticlă, lamele.	Dimensiunile particulelor nu trebuie să depășească dimensiunile prevăzute de monografiile corespunzătoare.
	3. Determinarea pH-ului: o probă de 2g unguent se prelucrează cu 50 ml apă cu temperatura 50-60°C și se agită cu ajutorul vibratorului 30min. Extractul se filtrează printr-un tampon de vată și se face titrarea potențiometrică.	Vibrator, potențiommetru, balon de sticlă cu capacitatea 50 ml, cilindru la 100 ml.	FR X, p.952.
	4. Determinarea indicilor reologici.	Viscozimetru.	

Ambalare și conservare.	Unguentele se livrează în flacoane de sticlă cu capace care se înșurubează și în tuburi de metal.	Etichete „Extern”, „A se păstra la loc ferit de lumină și răcoros”	
--------------------------------	---	--	--

Pastă de zinc
(Pasta Zinci)

Compoziție: Oxid de zinc - 2,5g,
Vaselină - 5g,
Amidon - 2,5g.

Descriere. Unguent cu consistență semisolidă, de culoare albă sau gălbuie.

Preparare. Într-o capsulă de porțelan vaselina se topește pe baia de apă. Se amestecă cu amidonul. Se cântărește. Cantitatea necesară de oxid de zinc se cerne și se adaugă la baza topită în porții mici prin amestecare, pînă la răcire completă. Pasta pregătită se trece prin omogenizator. Se ambalează în recipiente cîte 25g și se etichetează.

Calitate. FR X, p.951.

Se alcătuește bilanțul material. Se calculează randamentul, pierderile materiale și coeficientul de consum.

Întrebuințarea. Sicativ.

Lucrarea de laborator nr. 15

Tema: Emplastre.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare a emplastrelor, sinapismelor și adevizivilor cutanați și determinarea calității lor conform normelor interne și DAN.

Întrebări teoretice

1. Emplastre. Noțiuni.
2. Substanțe auxiliare utilizate la prepararea emplastrelor.
3. Clasificarea emplastrelor.
4. Utilaje și aparate folosite la prepararea emplastrelor.
5. Emplastre simple de plumb.
6. Emplastre de plumb rășinoase.
7. Emplastre de plumb și ceară.
8. Emplastre pentru băătăuri (clavus).
9. Emplastre cauciucate. Sinapisme.
10. Tehnologia preparării emplastrelor adezive.
11. Emplastre fluide (cleiuri cutanate).
12. Emplastre fluide sub formă de aerosoli.

Bloc informativ

Emplastrele pot fi definite ca forme farmaceutice solide sub formă de pelicule întinse pe pânză, care au capacitatea de a adera la piele.

Emplastrele sînt constituite din excipienți ca atare sau asociate, între ele sau cu substanțe medicamentoase destinate pentru uz extern. În calitate de excipienți pot fi: rezine naturale sau artificiale, ceara galbenă, ulei vegetal, săruri de plumb ale acizilor grași, grăsimi de porc, seu, lanolină, balsamuri, uleiuri volatile.

În calitate de substanțe medicamentoase se utilizează: antibiotice, acid salicilic, sulf, extracte uscate și tincturi. Substanțele numite imprimă emplastrelor proprietăți necesare structural-mecanice, asigurîndu-le proprietatea de a se înmuia la temperatura corpului și de a adera pe piele.

Emplastrele pot fi clasificate în funcție de: - destinație; - starea de agregare; - gradul de dispersie; - locul acțiunii; - componentele pe care le conțin.

După destinație pot fi: emplastre utilizate în scop terapeutic și emplastre adezive utilizate pentru acoperirea leziunilor pielii și fixarea pansamentelor.

Starea de agregare al mediului de dispersie clasifică emplastrele

în emplastre **solide** și **lichide**. Emplastrele solide la temperatura camerei sunt dense, iar la temperatura corpului se înmoaie, aderînd pe piele. Emplastrele lichide sau cleiurile cutanate reprezintă lichide dense, care, după ce sunt aplicate și după evaporarea solventului formează pe piele o peliculă adezivă.

Emplastrele solide se prezintă sub formă de rulouri, dreptunghiuri de țesătură, fișii sau magdaleoane, sau pot fi întinse pe suporturi din hîrtie.

Emplastrele lichide se toarnă în flacoane sau în baloane – aerosoli.

În funcție de locul acțiunii deosebim: emplastre epidermatice, endermatice și diadermatice.

Prin componență și modul de preparare emplastrele se aseamănă cu unguentele. Se deosebesc de acestea prin consistența mărită (punct de topire mai ridicat) și adezivitate mai pronunțată.

După compoziție deosebim: -emplastre de plumb sau obișnuite (care pot fi: de plumb, de plumb cu rășini, plumb cu ceară, rășinoase cu ceară); -cauciucate și -lichide (cleiuri adezive).

Această clasificare a emplastrelor le determină schema tehnologică de preparare.

Emplastrul de plumb este un amestec de săruri de plumb ale acizilor grași proveniți din grasimea de porc și ulei de floarea soarelui. Ele sunt excipienți buni, întrucît se topesc ușor împreună cu rășinile, cu ceara, se amestecă ușor cu substanțele medicamentoase și sunt stabile la păstrare.

Emplastrele de plumb cu rășini reprezintă un amestec topit din emplastru simplu de plumb cu diferite rășini (mai des - colofoniu). Ele au o consistență solidă și se înmoaie la temperatura corpului.

Emplastrele de plumb cu ceară conțin un amestec topit de emplastru simplu de plumb cu ceară naturală și lanolină. Toate componentele prescripției trebuie să fie purificate și să nu conțină apă, întrucît masa emplastrică în prezența ei își pierde consistența, la păstrare mucegăiește sau se întărește, devenind sfărîmicioasă și fragilă.

Drept excipienți pentru emplastrele cu rășini și ceară servesc amestecurile topite de rășini și ceară, în componența lor pot întra grăsimi și hidrocarburi (parafină etc), care alcătuiesc o bună parte din masă totală și le asigură temperatura de topire nu mai mare de 60-70°C.

Emplastrele cauciucate reprezintă amestecuri de cauciuc natural nevulcanizat cu diferite rășini, balsamuri. Prezența cauciucului, care

este indiferent din punct de vedere fizic și chimic, face emplastrul lipicios. Pentru a spori plasticitatea emplasrelor cauciucate se adaugă colofoniu (împreună cu oxidul de zinc care diminuează acțiunea iritantă a acizilor rășinoși din colofoniu), pentru a preveni solidificarea emplastrului se adaugă lanolina și ceara de albini, pentru a încetini procesele de îmbătrânire ale cauciucului (își pierde elasticitatea) la emplastru se adaugă antioxidanți (stabilizatori a polimerizării cauciucului). Toate materiile prime inițiale trebuie să fie anhidre, altfel stratul de emplastru inițial lipicios, se usucă și se desprinde de țesătură. Umiditatea nu trebuie să depășească 0,5%.

Emplastrele cauciucate se prepară prin dizolvarea și amestecarea colofoniului în benzină în vas ermetic închis. Apoi în soluția de colofoniu se cufundă cauciucul care gonflează și treptat se dizolvă. Aparte se prepară amestecul format din lanolină, ceara de albini, și antioxidanții cauciucului. La amestecul obținut prin topire și strecurat se adaugă oxid de zinc, se amestecă.

Amestecul de cauciuc cu colofoniu filtrat și amestecul obținut prin topire se amestecă într-un reactor cu malaxor, după care cu ajutorul sparadrapierului se aplică pe o bandă de pânză.

Emplastrele lichide (cleiurile cutanate) reprezintă soluții, care aplicate pe piele volatilizează, formînd o peliculă elastică rezistentă. Servesc la fixarea bandajelor și pansamentelor, și pentru tratarea unor leziuni neînsemnate ale pielii.

În ultimii ani în practica medicală și-au găsit aplicarea emplastrele lichide, ambalate în baloane aerosol. Emplastrele sub formă de aerosol sînt comode la întrebuințare și pot fi aplicate în cazuri de urgențe de către persoane fără pregătire medicală specială.

Balonul - aerosol conține în afară de propulsor, o soluție sau o suspensie de substanță formatoare de pelicule, dizolvată într-un solvent, și substanțe medicamentoase. În componența acestor emplastre pot fi incluse: antiseptice, antibacteriene, anestezice, hormoni ș.a. substanțe active. În baloanele-aerosol nu se admite condiționarea iodului și a substanțelor ce conțin mercur (poate duce la corozia detaliilor metalice ale balonului).

La pulverizarea emplastrelor lichide pe piele se formează o peliulă solidă, elastică, cu grosimea de la 10 pînă la 200 μk . Aerosolul cu solvenți organici aplicat pe piele se usucă de la 30 sec pînă la 5 min, iar dispersiile apoase – în 15 min. Se pot găsi pe piele timp de 7-8 zile.

Probleme pentru instruire

1. În procesul de fierbere masa emplastrului simplu de plumb a devenit brună și a apărut miros de acroleină. Ce încălcări au avut loc în procesul tehnologic de producere și ce urmări pot avea ?
2. Din ce cauză emplastrul simplu de plumb nu are plasticitate și la păstrare devine fragil ?
3. Se admite adăugarea apei potabile în procesul de preparare al emplastrului simplu de plumb?
4. Cum se prepară soluția de cauciuc? Ce substanțe se adaugă în același mod ?
5. Care este scopul introducerii oxidului de zinc în emplastrele cauciucate ?
6. Ce reprezintă colodiul și în ce emplastre se mai conține?

Model de rezolvare

1. A fost încălcat regimul de temperatură și nu s-a urmărit după cantitatea de apă necesară reacției de saponificare. La o temperatură de fierbere al emplastrului simplu de plumb mai mare de 110°C și la evaporarea deplină a apei din amestec începe procesul de descompunere al grăsimilor și al glicerolului.
2. Emplastrul simplu de plumb devine fragil la păstrare din cauza prezenței a mai mult de 0,5% umiditate.
3. În procesul de fierbere la amestecul ce reacționează se adaugă numai apă purificată, proaspăt fiartă, lipsită de carbonați, sulfați, bioxid de carbon. Prezența lor transformă oxidul de plumb în săruri de plumb care nu saponifică grăsimile.
4. Cauciucul nevulcanizat mărunțit gonflează și se dizolvă treptat în benzină. Se obține o masă sub formă de clei dens. În benzină se mai dizolvă și colofoniul.
5. Oxidul de zinc atribuie emplastrului culoarea albă și neutralizează acizii rășinoși ai colofoniului care irită pielea.
6. Colodiul este un emplastru lichid (lichid adeziv, clei cutanat), sub formă de soluție 4% de nitroceluloză în amestec de alcool și eter (20:76). Colodiul se conține în: colodiul elastic, coloplast, microplast, lichide pentru bătăături; Novicov, Procociuc.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

Preparați:

1. 30g emplastru simplu de plumb,
2. 30g cleol.
3. Efectuați standardizarea produselor obținute.
4. Alcătuiți bilanțul material pentru produsul gata.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesorului pentru verificare împreună cu darea de seamă sub forma unui Regulament de laborator.

Emplastrul simplu de plumb (Emplastrum Plumbi simplex)

Compoziție:

Grăsimi de porc purificată - 10g

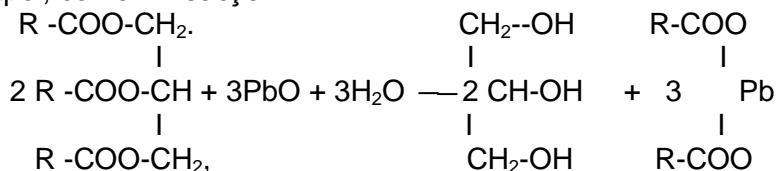
Ulei de floarea-soarelui - 10g

Oxid de plumb - 10g

Apă purificată - cantitate suficientă pentru 30,0g.

Descriere. Masă semisolidă omogenă, de culoare alb-cenușie sau alb-gălbuie, care prin încălzire se topește, cu miros caracteristic care amintește pe acela al săpunului de potasiu, dar nu rînced, care prin încălzire se înmoaie și devine plastică. Din punct de vedere chimic emplastrul simplu de plumb reprezintă un amestec de plumb ale acizilor grași (oleic, palmitinic, stearic) proveniți din grăsimea de porc și ulei de floarea-soarelui cu un conținut de 27-32% plumb.

Preparare. Substanțele grase se topesc împreună, se adaugă oxidul de plumb triturat în 10 ml apă purificată fierbinte. El se obține în urma interacțiunii dintre grăsimi și oxidul de plumb în prezența apei, conform reacției:



Amestecul se încălzește pe baia de apă, completînd apa pe măsura evaporării pînă cînd colorația inițială galbenă trece în bej, și o picătură de amestec picurată într-o colbă cu apă rece nu aderă de pereți și nu se dispersează la suprafața apei.

Emplastrul se malaxează cu apă încălzită la 60°C, apa de spălare

se îndepărtează și operația se repetă pînă ce glicerolul rezultat din saponificare este spălat. Emplastrul se usucă la 70-80°C și se rulează în magdaleoane sau se toarnă în forme gresate cu ulei de silicon sau cu parafină lichidă.

Adnotare. Oxidul de plumb trebuie să fie cît mai pur, să nu conțină carbonat de plumb, care reacționează mai greu cu acizii grași. Apa trebuie să fie distilată, pentru a evita formarea de sărurilor insolubile de plumb. Apa intervine în reacția de saponificare, ajutînd hidroliza grăsimii și constituie în același timp un fel de „baie internă” care favorizează saponificarea. La sfîrșit trebuie să se elimine apa și glicerolul – prezența lor diminuează adezivitatea emplastrului.

Analiza. Conform DAN.

Identificare. La adăugarea unei picături de soluție de sulfid de potasiu la soluția de emplastru în etanol 95% se depune un precipitat negru (PbS).

Verificarea purității. Emplastrul nu trebuie să lase urme de grăsime pe hîrtie și trebuie să fie lipsit de miros rînced.

1g preparat fiind dizolvat în 10,0g de terebentină trebuie să formeze o soluție opalescentă, în care peste o perioadă de timp se depune un precipitat alb (Pb₂O₃, PbCO₃, PbO).

1g preparat (probă precisă) se usucă la 100 -105°C pîna la greutate constantă. Pierderi prin uscare nu mai mult de 3%.

Întrebuintare. Antiseptic. Poate fi utilizat ca excipient la prepararea unguentelor și ca excipient la prepararea emplastrelor compuse de plumb.

Cleol **(Cleolum)**

Compoziție:

Colofoniu	- 40g
Etanol 95%	- 33g
Eter	- 15g
Ulei de floarea soarelui	- 1g

Descriere. Soluție cleioasă, transparentă, vîscoasă, de culoare gălbuie sau roșie-brună, cu miros de eter și mediu slab acid.

Prepararea. Amestecarea tuturor ingredientelor în același timp duce la gonflarea rapidă a colofoniului, ce împiedică dizolvarea lui. Se consideră rațională metoda cînd colofoniul învelit în tifon suspendă pe suprafața amestecului format din eter și etanol. Recipientul se lasă la loc răcoros pînă la dizolvarea completă a colofoniului prin amestecare gravitațională. La soluție se adaugă uleiul de floarea-

soarelui și se lasă pentru 24 ore, mai apoi se filtrează.

Schema preparării emplastului simplu de plumb

Tabelul 16

Etapile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materialele necesare	Condiții de calitate și control
<p>1. Pregătirea materialelor inițiale</p>	<p>Într-o capsulă de porțelan se cântărește grăsimea de porc, uleiul de floare-soarelui. Se tolesc cu atenție. Oxidul de plumb se maruntește în mojar și se cerne, întrucât reacția de saponificare se petrece într-o sistemă heterogenă. Proba de oxid de plumb se amestecă cu 2 părți de apă purificată proaspăt fiartă. În capsula de porțelan cu grăsimile topite se adaugă în porții mici suspensia de oxid de plumb.</p>	<p>Cântare, greutate marcate, balanțe; capsule de porțelan cu diametrul de 15-18 cm, spatulă, baghetă, baie cu nisip și încălzire electrică, termometru, mojar cu diametrul de 5-7cm și pistil; sită cu diametrul ochiurilor 0,21 mm (nr. 1), balon de sticlă, cilindru cu capacitatea de 50 ml.</p>	<p>Temperatura de topire al grăsimii 34-36°C, indice de aciditate de 2,0; ulei de floare-soarelui – indice de aciditate nu mai mare de 2,25; temperatura nu mai mare de 60-70°C. Oxidul de plumb nu trebuie să conțină alți oxizi (Pb_3O_4, Pb_2O_3) și săruri ($PbCO_3$, $PbSO_4$). În caz contrar viteza reacției de saponificare se reduce sau chiar stopează. Nu admiteți supraîncălzirea masei și formarea de stropi la adăugarea suspensiei de oxid de plumb și apei (arsuri!).</p>
<p>2. Saponificarea</p>	<p>Masa se amestecă cu o spatulă de porțelan și se încălzește pe baie de nisip sau apă timp de</p>	<p>Pîlnie de separare întărită pe suport; capsula de porțelan cu apă rece (8-10°C).</p>	<p>Nu admiteți evaporarea completă a apei și dispariția spumei, deoarece în acest caz saponi-</p>

	<p>2,5 ore la temperatura de 100-110°C, menținând-o în fierbere uniformă cu spumă la suprafață. Volumul capsulei de porțelan pentru fierberea emplastului de plumb trebuie să fie mai mare de 4-5 ori decât volumul masei care intră în reacție. La fierbere fiecare 7-10 min. se completează apa evaporată (adăugând-o sub formă de picături).</p>		<p>ficarea se oprește și începe descompunerea grăsimii și a glicerinei. Nu se admite schimbarea culorii de la brun deschis la brun cu apariția mirosului de acroleină. Sfârșitul reacției de săponificare se determină prin schimbarea culorii în auriu și formarea săpunului de plumb. În acest caz o picătură din masa ferbinte se cufundă în apă rece – picătura nu-și pierde forma și nu se lipește de sticla.</p>
<p>Îndepărtarea glicerinei</p>	<p>Emplastrul se spală cu apă încălzită la 60°C de câteva ori, apa se înlătură prin decantare</p>	<p>Eprubete și reactive.</p>	<p>La 5 ml apă din ultima porție de apă caldă, folosită la îndepărtarea glicerinei se adaugă o picătură de soluție sulfat de cupru și câteva picături de soluție de hidroxid de potasiu. Soluția de deasupra precipitatului nu trebuie să se coloreze în culoarea albastră. O granulă de tetraborat de potasiu, înmuiată în ultimele porții de</p>

			apă, folosită la înlăturarea glice- rinei nu trebuie să coloreze flacăra în culoarea verde.
Uscarea	Emplastrul se usucă pe baia de apă la $t=70-80^{\circ}\text{C}$	Baie de apă.	Proba de em- plastru uscat luat cu spatula se strânge sub formă de magdaleon.
Modelare a masei emplastrul ui.	Emplastrul us- cat este trecut pe foaie de perga- ment, unsă cu ulei de vaseilnă, se cîntăreste si se rulează în magdalion		Emplastrul nu trebuie să lase urme de grăsime pe hîrtie și trebuie să fie lipsit de miros rînced. Umiditatea nu mai mare de 3%.

Analiza. Conform DAN. Verificarea purității. 4-5 picături de cleo se agită cu 20 ml apă fiartă răcită și se toarnă în 2 eprubete. În una din ele se adaugă soluție de metilen roșu - lichidul trebuie să devină roz, în cealaltă eprubetă se adaugă metilen de oranj - lichidul devine galben (acizi de altă natură).

Indice de aciditate. 60-93.

Dozare. 3,0 g colodiu (probă precisă) se vaporizează atent pe baia de apă la $100-105^{\circ}\text{C}$ timp de 30 min. Reziduul prin uscare - 45-54%.

Adnotare. Dacă reziduul depășește limită, la preparat se mai adaugă eter pînă cînd se obține un produs ce corespunde normelor.

Ambalare și conservare. În borcane din sticlă brună, bine închise, ferite de umiditate sau uscăciune excesivă loc răcoros și ferit de lumină.

Întrebuințări. La fixarea bandajelor și pansamentelor.

Lucrare de laborator nr.16

Tema: Comprimate. Determinarea proprietăților fizico-chimice și tehnologice ale pulberilor și granulatelor.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de determinare a proprietăților fizico-chimice și tehnologice ale substanțelor active și auxiliare pulverulente, destinate procesului de preparare a comprimatelor.

Întrebări teoretice

1. Forma și dimensiunile particulelor.
2. Componenta fracționară a pulberilor. Determinarea.
3. Influența formei și dimensiunilor particulelor la comprimare.
4. Factorul de umplere. Determinarea.
5. Proprietățile fizico-chimice ale pulberilor și influența lor asupra factorului de umplere.
6. Porozitatea și influența ei asupra procesului de comprimare.
7. Capacitatea de curgere și determinarea ei.
8. Capacitatea de curgere și influența ei asupra presării.
9. Unghiul natural de înclinare. Determinarea.
10. Capacitatea de presare a pulberilor.
11. Forța de expulzare a comprimatului din matriță.

Bloc informativ

Pulberile farmaceutice sînt amestecuri sau conglomerate de particule solide, de forme și dimensiuni diferite. Se întîlnesc pulberi cristaline și pulberi amorf.

Forma și dimensiunile particulelor unei pulberi sînt determinate de structura rețelei cristaline și condițiile de formare a particulelor în procesul de cristalizare. Cel mai des particulele pulberilor au formă asimetrică. Se întîlnesc particule sub formă de ace sau bastonașe; plăcuțe (grosimea e cu mult mai mică decît lungimea și lățimea). Forma sferică a particulelor se întîlnește mai rar. Particulele sferice posedă o curgere mai bună, decît cele de altă formă, în schimb ultimele manifestă forțe de adeziune mai mari, ceea ce imprimă comprimatelor o rezistență mecanică mult mai mare.

După dimensiunile particulelor orice pulbere este eterogenă. Pulberile cu particule de aceleași dimensiuni alcătuiesc **o fracție**. Numărul de fracții aflate într-o pulbere exprimat în procente față de masa totală constituie componenta ei fracționară sau granulometrică. Componenta fracționară influențează mult capacitatea de curgere și cea de presare a pulberilor. Acest parametru folosește la

calcularea volumului matrițelor mașinilor de comprimat. Odată cu micșorarea dimensiunilor particulelor capacitatea de curgere a pulberii scade și are loc umplerea neuniformă a matriței. Forma particulelor pulberii determină proporția între cantitatea de substanță solidă și volumul de aer aflat în spațiul dintre particule. În timp ce forma sferică și sferoidală a particulelor, ca și cele sub formă de plăcuțe fac posibilă o împachetare compactă, particulele de alte forme (ace, bastonașe) dispuse neordonat, formează o masă poroasă. Punctele de contact dintre particule alcătuiesc suprafața de contact.

Forma particulelor pulberilor se determină cu ajutorul microscopului, iar dimensiunile lor cu ajutorul unui micrometru - optic elicoidal.

Factorul de umplere reprezintă raportul dintre masa pulberii în grame (sau kilograme) și volumul ocupat în cm^3 (sau m^3). Determinarea factorului de umplere se efectuează: într-un cilindru se încarcă 5-10g pulbere în porții mici, îndesînd ușor. Cilindrul cu pulbere se fixează în aparatul pentru determinarea factorului de umplere, și se tasează pînă cînd va ocupa un volun constant. Raportul dintre masa pulberii și volumul ocupat constituie factorul de umplere. El depinde de densitatea pulberii, porozitatea și umiditatea pulberii.

În pulberi, **Porii** ocupă o suprafață mai mare decît particulele solide și caracterizează densitatea de împachetare a particulelor. Cu cît densitatea de împachetare este mai mică, cu atît este mai mare porozitatea pulberii, deci, cu atît va fi mai mare volumul matriței la comprimare. Pentru o bună funcționare a mașinilor de comprimat pulberile sau granulele trebuie să posede o bună:

- 1) capacitate de curgere;
- 2) capacitate de comprimare;
- 3) alunecare, ce permite expulzarea ușoară a comprimatului din matriță.

În procesul de comprimare pulberea trebuie să curgă repede și uniform din bunchăr (pîlnia de umplere) în matriță. Dacă capacitatea de curgere este mică, pulberea aderă la pereții bunchărului, astfel se încalcă ritmul de umplere a matriței. Ca rezultat comprimatele vor varia în greutate și vor avea o rezistență mecanică diferită. Capacitatea de curgere diferită a pulberilor se explică prin: 1. Compoziția granulometrică variată și forma asimetrică a particulelor; 2. Efecte electrostatice, care duc la aderarea particulelor de pereții pîlniei de umplere, cît și aderarea una de alta; 3. Umiditatea pulberii.

Capacitatea de curgere se determină în aparatul VP-12A și prin măsurarea **unghiului de înclinare natural**. El reprezintă unghiul for-

mat de una din laturile conului de pulbere curs pe un plan orizontal. Odată cu micșorarea unghiului de înclinare natural, capacitatea de curgere crește.

Alt parametru important îl constituie **capacitatea de comprimare**. Ea reprezintă capacitatea particulelor de a se atrage reciproc sub acțiunea unor forțe aplicate la presare. Capacitatea de comprimare descrie rezistența mecanică a comprimatului după presare: cu cât capacitatea de comprimare a pulberii este mai mare, cu atât este mai mare rezistența mecanică a comprimatelor. Capacitatea de comprimare insuficientă duce uneori la distrugerea comprimatului în faza de expulzare a lui din matriță. Pentru expulzarea comprimatului din matriță este necesară o forță pentru a învinge forța de frecare și de aderare a comprimatului de peretele matriței.

Probleme pentru instruire

1. Ce factori influențează capacitatea de curgere? Cum influențează ea, la rândul său procesul de comprimare?
2. Care parametru tehnologic al unei pulberi, servește drept criteriu indirect de determinare a capacității ei de curgere?
3. Cum are loc uscarea substanțelor ce conțin apa de cristalizare?

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual:

Determinați:

1. Componența fracționară a pulberii de Analgină, acid acetilsalicilic, acid boric, clorură de sodiu.
2. Factorul de umplere, densitate aparentă, porozitate și coeficientul de compresie.
3. Capacitate de curgere,
4. Unghiul natural de înclinare.
5. Capacitate de comprimare.
6. Forța de expulzare a comprimatului din matriță.

1. Determinarea componenței fracționare. Se efectuează prin cernerea a 100,0g de pulbere printr-un set standard de site cu diametrul porilor 1; 0,7; 0,5; 0,3; 0,2 și 0,1mm. Setul trebuie să fie închis. Cernerea se efectuează manual sau cu ajutorul unei instalații osci-latorii timp de 5 min. Fiecare fracție de pe site se cântărește în parte cu precizie pînă la 0,01g, se calculează conținutul procentual al fiecărei fracții.

2. Determinarea factorului de umplere (densității volumetrice), densității aparente și a porozității. Pentru determinarea factorului de umplere 5,0g de pulbere se încarcă în porții într-un cilindru al aparatului de model 545R-AK-3, care îndeasă pulberea pînă ocupă un volum constant. Raportul dintre masa și volumul ocupat de pulbere constituie factorul de umplere (densitatea volumetrică):

$$Kh = P/V, \text{ în care:}$$

Kh - densitatea volumetrică în kg/m sau g/cm³ ;

P - masa pulberii, g;

V - volumul, cm³.

Avînd greutatea specifică și densitatea volumetrică se calculează densitatea aparentă a pulberii și porozitatea.

Densitatea aparentă e egală cu:

$$T = Kh/d \cdot 100\%, \text{ în care}$$

T - densitatea aparentă în %;

Kh - factorul de umplere în g/cm³;

d - densitatea specifică în g/cm³;

Porozitatea: %

$$P = (1-Kh) / d \times 100\%, \text{ în care}$$

P - porozitatea, în %

Kh - factorul de umplere, în g/cm³

d - densitatea specifică, în g/cm³

Porozitatea poate fi reprezentată și ca mărimea inversă a densității aparente: $P=100 - T$.

Determinarea coeficientului de compresie. Raportul dintre înălțimea pulberii în matriță H_1 și înălțimea comprimatului H_2 reprezintă coeficientul de compresie:

$$Kc = H_1/H_2$$

Determinarea coeficientului de compresie se efectuează într-o matriță cu diametrul 11mm și înălțimea 22,3mm la presiunea de 50-120 N/m², folosind o proba de 0,5g pulbere. Cu cît este mai mare coeficientul de compresie, cu atît mai mult timp se cheltuie la comprimare.

3. Determinarea capacității de curgere. Determinarea se efectuează cu ajutorul unei pîlnii vibratorii (VP12A). Pentru aceasta se cîntăresc 30 - 100g pulbere cu precizie pînă la 0,01g, se închide clapeta pîlniei, proba se trece în pîlnie. Simultan se pune în funcție pîlnia vibratorie și cronometrul. După 20sec de tasare se deschide clapeta. Se determină timpul de curgere a probei precise. Măsurările se repetă de 5 ori și se calculează media aritmetică. Capacitatea de

curgere se determină după formula:

$$C = P/t \text{ g/sec, unde}$$

P - proba, în g;

t - timpul de curgere a probei, în sec.

4. Determinarea unghiului natural de înclinare se efectuează cu ajutorul aceluiaș dispozitiv VP-12A. Se iau 50,0g pulbere, se trec în pîlnie, apoi se deschide orificiul pîlniei și pulberea se scurge. Se formează un delușor conusoidal de pulbere. Cu ajutorul riglei și raportorului se determină unghiul natural de înclinație.

5. Determinarea capacității de comprimare. Proba de 0,3g pulbere se presează cu ajutorul ponsoanelor cu diametru 9mm la presa hidra-ulică cu presiunea 1200N/m² înainte de presare matrița și ponsoanele se șterg cu un tampon de vată, umezit cu soluție de acid stearic în acetonă și se usucă.

Capacitatea de comprimare poate fi exprimată prin rezistența mecanică a comprimatului, determinată cu ajutorul diapozitivului și se exprimă în kg/cm². Se ia media din trei determinări.

Capacitatea de presare poate fi determinată și prin coeficientul de presare:

$$Cpr = M/H ; \text{ unde}$$

M - masa comprimatului, g;

H - înălțimea comprimatului, cm.

Avînd mărimea coeficientului de presare se poate prezice diametrul matriței în scopul asigurării proporției corespunzătoare între diametrul și înălțimea comprimatului.

6. Determinarea forței de expulzare a comprimatului din matriță. 0,25-0,3g de pulbere se cîntăresc, se trec în matrița cu un ponson și se presează la presa hidraulică. Ponsonul inferior expulzează comprimatul cu o forță oarecare, fixată la manometru în kg.

După forța de expulzare se face pronosticul adăugării excipienților lubrifianți (agenți de curgere, antiadezivi).

Lucrarea de laborator nr. 17

Tema: Comprimat obținute prin presare directă.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare a comprimatelor prin metoda de presare directă și controlul calității lor.

Întrebări teoretice

1. Comprimat. Definiție. Clasificare.
2. Avantajele și dezavantajele comprimatelor.
3. Bazele teoretice ale procesului de comprimare.
4. Esența și avantajele metodei de presare directă.
5. Etapele procesului tehnologic de preparare a comprimatelor prin metoda de presare directă.
6. Substanțe farmaceutice care pot fi supuse presării directe fără adăugare de substanțe auxiliare.
7. Perspectivele metodei de presare directă.
8. Mașini de comprimat. Caracteristica, fazele comprimării. Deservirea mașinilor de comprimat.

Bloc informativ

Comprimatetele (*comprimere - a presa*) sunt forme farmaceutice solide, în formă de discuri sau alte forme, obținute prin comprimarea substanțelor active ca atare sau asociate cu substanțe auxiliare, destinate administrării interne, externe și parenterale.

Dependent de calea de administrare comprimatele se grupează:

1. Oriblettae - comprimate care se administrează pe cale bucală, când sînt înghițite în întregime.
2. Solublettae - comprimate destinate pentru prepararea unor soluții pentru uz extern sau care servesc la prepararea unor reactivi.
3. Injectablettae - comprimate sterile destinate preparării unor soluții injectabile.
4. Resoriblettae - comprimate aplicate sub limbă și păstrate pînă la absorbție prin mucoasa bucală.
5. Implantablettae - comprimate folosite prin implantare, se aplică printr-o incizie sub piele. Aceste comprimate sterile sînt denumite și microtablete.
6. Dulciblettae - comprimate cu gust dulce, folosite în pediatrie.
7. Bacili, boli, uteritoria, vagitoria - comprimate rectale și vaginale.

După modul de preparare, comprimatele sînt:

- comprimate presate - Tabulettae compressae,
- comprimate nepresate (triturate) - Tabulettae friabiles. La fel pot

fi comprimate neacoperite și comprimate acoperite.

Avantajele comprimatelor: Condiționarea sub formă de comprimate asigură o serie de avantaje:

- se asigură o administrare comodă și eficientă a majorității substanțelor de uz intern;
- permite administrarea medicamentelor indiferent de solubilitatea substanței active;
- stabilitatea substanțelor medicamentoase transformate în comprimate este foarte bună comparativ cu soluțiile medicamentoase (termenul de valabilitate obisnuit fiind de 2-3 ani);
- când unele componente ale comprimatelor sunt influențate de factorii externi se poate practica, în plus, acoperirea cu învelișuri (drajeifierea);
- comprimatele satisfac cerințele terapeutice deși se absorb relativ mai lent decât pulberile;
- prin suprafața lor redusă (în raport cu pulberile din care sunt preparate) sunt mai puțin expuse la acțiunea agenților atmosferici (aer, umezeală praf, lumină etc.).

Dezavantaje:

- dificultatea de administrare și înghițire (mai ales pentru copii mici), în administrările de comprimate existînd pericolul obturării căilor respiratorii;
- prepararea comprimatelor necesită o aparatură specială și în majoritatea cazurilor substanțele medicamentoase trebuie prelucrate înainte de comprimare;
- absorbția medicamentelor este mai lentă în comparație cu pulberile și depinde și de viteza de dizolvare sau dezagregare a comprimatelor;
- prepararea defectuoasă sau păstrarea îndelungată poate duce la „cimentare” - comprimatele nu dezagregă în timpul prevăzut de FRX și se elimină ca atare.

Către comprimate se înaintează trei cerințe de bază: a) precizia dozării; b) rezistența mecanică; c) dezagregare optimă.

Precizia dozării este legată de greutatea comprimatelor. Cu cît devierile de greutate a comprimatelor sunt mai mici, cu ațit este mai precisă dozarea.

Rezistența mecanică este capacitatea comprimatelor de a rezista unei forțe aplicate pe suprafață, să rămînă întregi la cădere liberă de la o înălțime de 1 metru.

Dezagregarea este proprietatea comprimatelor fără învelișuri de a

se desface în bucăți sau să se dizolve în apa încălzită la 37°C într-un timp corespunzător. Timpul de dezagregare depinde de compoziția și duritatea comprimatului.

Substanțele active ca atare sau asociate cu substanțe auxiliare trebuie să posede un ansamblu de proprietăți speciale, care ar garanta calitatea comprimatelor conform parametrilor enumerați mai sus.

Avantajele presării directe: a) timp redus la preparare; b) cantități optime de substanțe active și/sau substanțe auxiliare folosite la comprimare; c) cheltuieli reduse de energie, utilaj și spațiu, forță de muncă; d) preț de cost redus.

Presarea directă se realizează prin: 1) cristalizarea dirijată a substanțelor supuse presării; 2) utilizarea substanțelor auxiliare care imprimă substanțelor active ca atare sau asociate cu substanțe auxiliare proprietăți tehnologice scontate; 3) mecanisme contempo-rane de umplere a matrițelor mașinilor de comprimat, care ar asigura abateri minime de la masa medie calculată a comprimatelor (cu vid, pîlnii de alimentare vibratorii).

Procesul tehnologic de fabricare a comprimatelor prin metoda de presare directă include etapele:

- a) pregătirea materiilor prime (pulverizare, cernere, uscare);
- b) amestecarea materiilor prime;
- c) presarea;
- d) controlul calității;
- d) ambalare.

Metoda de presare directă fără adaos de substanțe auxiliare se utilizează în cazul substanțelor cu rețea cristalină, ex.: bromura de amoniu, bromura de sodiu, bromura de potasiu, clorura de sodiu, clorura de potasiu, clorura de amoniu, hexametilentetramina, ș.a.

Presarea directă a acidului acetilsalicilic, hidrocarbonatului de sodiu, fenobarbitalului, clorhidratului de efedrina, acidului ascorbic, hidrocarbonatului de sodiu necesită adăugarea substanțelor auxiliare ca: lactoza, celuloza microcristalină, aerosil, acid stearic sau a unui amestec format din 1 parte stearat de magneziu și 9 părți talc.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.
Preparați:

1. 100 comprimate clorură de sodiu, bromura de potasiu, bromura de sodiu, acid boric cu masa medie 0,5-0,9g prin metoda de presare

directă la mașina de comprimat cu excentric.

2. Controlul calității produselor finite (uniformitatea masei, friabilitatea, rezistența mecanică la uzură, dozarea substanțelor active).

3. Alcătuiți bilanțul material, calculați randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă profesurului împreună cu darea de seamă alcătuită sub forma unui Regulament de laborator.

Comprimate de clorura de sodiu 0,9g **Tablettae Natrii chloridi 0,9g**

Compoziție:

Clorură de sodiu 0,9

Cantitate suficientă pentru fabricarea 100 comprimate.

Descriere. Comprimate de culoare albă, cu gust sărat. Masa medie 0,9g.

Preparare. Clorura de sodiu se usucă în dulapul de uscare la temperatura 70-80°C, apoi se cerne prin două site cu diametrul porilor 0,25 și 0,5mm. Se înlătură fracțiile prea fine și prea mari. Se cântărește cantitatea necesară. Pentru instalarea manuală a adâncimii matrița se umple cu proba (probele) de pulbere cântărită, egală cu masa medie a viitoarelor comprimate. Apoi se fixează bunkerul mașinii de comprimat cu excentric, se toarnă în el pulberea pregătită și se mai încearcă odată presarea manuală. După comprimare bunkerul, ponsoanele și matrița se curăță minuțios cu o perie uscată.

Verificarea calității comprimatelor. Vezi tabelul 17.

Controlul calității comprimatelor include: aspect, uniformitatea masei (masa medie și abaterile), rezistența mecanică la uzură, timpul de dezagregare, dozare.

Descriere. Comprimatele neacoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, margini intacte, suprafață plană sau concavă, gustul, mirosul și culoarea caracteristice substanțelor folosite; pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite semne (șanțuri, inscripționări etc.). Comprimatele preparate din pulberi de origine vegetală sau animală și comprimatele cu acțiune prelungită pot prezenta pigmenți sau particule diferite colorate, dar omogen repartizate.

Comprimatele acoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, fără pete, suprafață plană sau convexă, continuă, de obicei lucioasă; sînt albe sau colorate și pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite inscripționări.

Uniformitatea masei. Se cîntăresc 20 de comprimate neacoperite și se calculează masa medie. Aceleași comprimate se cîntăresc individual, se determină abaterile de la masa medie. Față de masa medie, masa individuală a comprimatelor din aceeași serie poate să prezinte abateri procentuale: pînă la 150mg – 10%; de la 150mg pînă la 300 mg – 7,5%; peste 300mg – 5%.

Dacă nu se prevede altfel, comprimatele filmate trebuie să îndeplinească prevederile de mai sus.

Rezistența mecanică la uzură. Se cîntăresc 10 comprimate neacoperite și se trec în toba friabilatorului care se închide cu un capac. Se conectează la sursa de curent pentru 5 minute, după care comprimatele se scot din tobă și din nou se cîntăresc.

Timpul de dezagregare. În tuburile de sticlă ale aparatului „coșul os-cilant” cu mediul de dezagregare încălzit pînă la 37°C se introduc 6 comprimate și se fixează timpul.

Comprimatele neacoperite trebuie să dezagrege în apă în cel mult 15 minute, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele acoperite trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă în cel mult 1h, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă în 2h, dacă nu se prevede altfel, și trebuie să se dezagrege în pancreatină-soluție alcalină în cel mult 1h, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele efervescentetrebue să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescentă, în cel mult 5 minute.

Dozare. Dacă nu se prevede altfel, se pulverizează fin și se omogenizează 20 de comprimate, cărora li se determină în prealabil masa medie. Conținutul de substanță activă pe comprimat se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Față de conținutul declarat în substanță activă pe comprimat se admit abateri procentuale, după cum urmează: pînă la 10 mg – 10%, de la 10mg pînă la 100mg – 7,5%, 100mg și mai mult – 5%.

Alcătuirea bilanțului material. Bilanțul material se alcătuiește:

S-a luat	g	S-a obținut	g
Clorură de sodiu		...comprimate de clorură de sodium cu masa medie.. Pierderi.....	

Total

Total

Se calculează randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Întrebuintări. La prepararea soluției izotonice de clorură de sodiu (un comprimat la 100ml soluție). Fabricarea comprimatelor și a soluției izotonice necesită condiții aseptice.

Verificarea calitatii comprimatelor Tabelul 17

Indice de calitate	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Cerințele și normele
Controlul organoleptic al comprimatelor	Controlul aspectului comprimatelor se efectuează vizual, analizând 20 de comprimate.	F.R.X, p.284	F.R.X, p.284 (vezi descrierea pentru comprimate neacoperite) prevede aspect uniform, structură compactă și omogenă, formă de discuri sau alte forme cu suprafața plată sau convexă, marginile intacte, comprimatele cu diamterul de 9mm și mai mult trebuie să fie încrustate.
Uniformitatea masei	Se cîntăresc 20 comprimate cu precizia de pînă la 0,001g și se calculează masa medie. Uniformitatea masei se determină cîntărind individual fiecare din cele 20 comprimate și comparîndule cu masa medie.	Balanțe analitice și greutăți marcate.	Masa medie nu trebuie să difere față de masa declarată cu mai mult de 1%. Abaterile procentuale față de masa medie stabilită: -comprimate cu masa sub 0,1g - $\pm 10\%$. -comprimate cu masa între 0,1g și 0,3g - $\pm 7,5\%$. -comprimate cu masa peste 0,3g - $\pm 5\%$ (de prezentat datele din F.R. ed. X p.285)
Exactitatea dozării substanțelor medicamentoase	Conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografiile respective, folosind cantitatea de pulbere indicată, ob-	Baloane cotate.	Prezentați datele conform F.R. ed.X de la compartimentul dozare, p. 285.

	ținută prin pulverizarea a 10 comprimate. Se calculează abaterile procentuale față de cantitatea de substanță declarată.		
Rezistența mecanică: -la rupere	Se măsoară diametrul și grosimea comprimatului cu ajutorul micrometrului, apoi comprimatul se distruge folosind dispozitivul Erweka.	Dispozitivul pentru determinarea rezistenței comprimatelor prin contracție Erweka.	Conform DAN.
- la uzură	10 comprimate se cîntăresc exact (precizie 0,001g), se trec într-un friabilator - se include pentru 5min. Se cîntăresc comprimatele ce au fost curățite de pulberea formată și se calculează rezistența mecanică în procente.	Friabilator 545-P-AK-8	Rezistența se calculează după formula : $R = 100 - (P_i - P_f) / P_i \times 100\%$ unde P_i și P_f – P_i corespunzător greutatea comprimatelor pînă și după experimentare în grame. Pentru comprimatele acoperite cu membrane rezistența mecanică nu se determină.
Testul de dezagregare	Se verifică capacitatea de dezagregare pe 6 comprimate care se introduc într-un coșuleț, căruia i se imprimă mișcări pendulare. Identificatorul procesului de dezagregare este compus dintr-un recipient cilindric de 1000ml, în	Aparat pentru testarea timpului de dezagregare model 545 P- AK	Comprimatele trebuie să dezagregheze sau să se dizolve în apă cel mult 15 min. Comprimatele acoperite cu membrană - 30min. Comprimatele enterosolubile nu trebuie să se distrugă timp de 2 ore în soluție de acid clorhidric 0,1N, iar fiind spălate cu apă trebuie să dezagregheze timp

	<p>care se pune apă și se introduce într-o baie de apă, care se menține cu ajutorul unui termometru de contact la temperatura constantă de 37°C. Coșulețul se pune în mișcare și se fixează timpul când comprimatele s-au dezagregat, trecând respectiv prin sita coșulețului.</p>		<p>de o oră în soluție de hidrocarbonat de sodiu 1,5%(pH-ul - 7,5-8,0). (Vezi F.R.X supliment 2004, Ph. Eur.)</p>
<p>Testul de dizolvare</p>	<p>Aparatul pentru controlul dizolvării cuprinde un rezervor în care temperatura lichidului este constantă de 37°C ±1°C, realizată cu ajutorul unui termostat. Aparatul este prevăzut cu un coș rotitor care realizează rotații de 25-200/min și un recipient de sticlă în care se află acest coș. După 45min. din momentul introducerii comprimatului se determină concentrația de substanță în soluție (în procente față de cantitatea inițială care se ia ca 100%). Pentru fiecare serie se fac 5</p>	<p>Vezi F.R. ed. X supl. 2004. (Ph. Eur.)</p>	<p>Seria satisface cerințele Farmacopeei, dacă peste 45 min. (cu regimul de amestecare 100 rotații/minut) în soluție s-a dizolvat nu mai puțin de 75% substanță activă față de cantitatea inițială de substanță dintr-un comprimat.</p>

	determinări și se calculează media.		
--	-------------------------------------	--	--

Comprimate de bromură de sodiu 0,5

Tablettae Natrii bromidi 0,5 g

Descriere. Comprimate albe, cu gust sărat, higroscopice, cu diametrul 9mm.

Preparare. Bromura de sodiu se usucă în etuvă electrică la 80-90°C timp de o oră, se pulverizează în mojar și se cerne prin sita cu diametrul ochiurilor 1mm. Volumul matriței se regulează la 0,5g și se presează la mașina de comprimat cu excentric.

Verificarea calității comprimatelor. Vezi tabelul 17

Alcătuirea bilanțului material vezi clorura de sodiu.

Pastrare. Se livrează în recipiente bine închise, la loc uscat, ferit de lumină.

Întrebuințări. Calmant.

Lucrarea de laborator nr. 18

Tema: Prepararea comprimatelor prin metoda de presare directă cu adăugare de substanțe auxiliare.

Scopul lucrării: Însușirea fabricării comprimatelor prin metoda de presare directă cu adăugare de substanțe auxiliare și controlul calității lor.

Întrebări teoretice

1. Substanțe auxiliare utilizate la prepararea comprimatelor. Clasificare.
2. Diluanți. Importanța lor în procesul de presare.
3. Aglutinanți.
4. Dezagreganți. Clasificare.
5. Lubrifianți. Clasificare.
6. Aromatizanți și corectori de gust, coloranți și absorbantii folosiți la prepararea comprimatelor.

Bloc informativ

În industria farmaceutică există relativ puține substanțe medicamentoase care pot fi comprimate direct. Cel mai des se adaugă substanțe auxiliare care implică o serie de operații preliminare comprimării. Alegerea substanțelor auxiliare este determinată de natura substanțelor active supuse comprimării. Cantitatea totală a substanțelor auxiliare într-un comprimat poate atinge 20% cu excepția comprimatelor care conțin substanțe puternic active, când diluantul (împlutorul) depășește această cantitate.

Clasificarea substanțelor auxiliare se face în funcție de rolul pe care îl îndeplinesc: diluanți, aglutinanți, dezagreganți, lubrifianți, absorbantii, aromatizanți și corectori de gust, coloranți (vezi tab.18)

Diluanți. Substanțele cu rol de împlutor (diluant) asigură mărirea și masa necesară a unui comprimat, în care substanța activă este prescrisă într-o cantitate foarte mică (0,01-0,001g). Cu rol de diluanți mai des se întrebuintează: lactoza, zaharoza, glucoza, manitolul, pulberea de cacao, amidonul, clorura de sodiu, sulfatul de calciu, hidrofosfatul de calciu, sorbitolul, bicarbonatul de sodiu.

Aglutinanti (lianți). Substanțele auxiliare din această grupă contribuie la transformarea substanțelor active pulverulente în mici agregate denumite granulate, ce pot fi mai ușor comprimate. Sunt aglutinanți pentru granulara uscată și aglutinanți pentru granulare umedă.

Ca aglutinanți pentru granulara uscată în presarea directă se

folosesc polietilenglicolii cu viscozitatea mare - 4000 și 6000 în proporție de 15-20% sub formă de pulberi.

Agenții aglutinanți pentru granulara umedă se folosesc sub formă de soluții apoase, soluții coloidale, denumite și lichide de granulare, cu ajutorul cărora amestecul substanțelor active se transformă într-o masă vîrtoasă, din care se prepară granulate umede care se supun apoi uscării. După uscare, la suprafața particulelor rămîne un strat adeziv. În calitate de aglutinanți se folosesc: glucoza, lactoza și zaharoza sub formă de sirop; mucilag de amidon, gumă arabică și tragacant; soluție apoasă 5-20% gelatină; mucilagii ale derivațiilor de celuloză - metilceluloză, hidroxietilceluloză, carboximetilceluloza sodică, etilhidroxietilceluloză; pulberi, soluții apoase sau alcoolice ai derivațiilor vinilici – alcool polivinilic, acetatul de polivinil, polivinilpirolidona; dispersii 2-10% bentonită și veegum, etc.

Dezagreganți. Dezagregarea comprimatelor în apă sau în sucurile digestive constituie un factor important, acțiunea terapeutică în organism fiind dependentă de desfacerea comprimatului în particule fine într-un timp corespunzător. Toate farmacopeele indică printre condițiile pe care trebuie să le îndeplinească comprimatele și pe aceea de a corespunde unui timp limită de dezagregare. În general dezagreganții se adaugă după obținerea granulatelor înainte de presare. Pentru o dezagregare mai energică dezagreganții se pot adăuga în masă și înainte de granulare. La comprimatele de uz special, care se sug și la comprimatele pentru implante dezagreganți nu se adaugă.

Dezagreganții acționează prin: - absorbția ligidului din locul acțiunii, urmată de gonflarea moleculelor, și creșterea lor în volum ce duce la despicierea comprimatului; - utilizarea de amestecuri efervescente, care sub influența apei dezagregă cu degajare de bioxid de carbon sau oxigen; - utilizarea de substanțe tensioactive care înlesnesc pătrunderea apei în comprimat; - utilizarea de absorbanți care reduc gradul de umiditate a amestecurilor care conțin substanțe medicamentoase lichide, tincturi, extracte fluide, amestecuri eutectice. În calitate de dezagreganți se folosesc pulberile: amidonul în concentrație de 5-10% din masa comprimatului. Se adaugă la granulate împreună cu lubrifianții; derivații de celuloză – carboximetilceluloză, metilceluloza; acidul alginic și alginatul de calciu; bentonita și veegum.

Lubrifianți. Asigură umplerea rapidă și uniformă a matricei, împiedică aderarea amestecului de pulberi de ponsoane și matrită și

înlănesc expulzarea comprimatului din matriță.

După funcția pe care o îndeplinesc agenții lubrifianți pot fi grupați în: - lubrifianți propriu-ziși, care diminuează frecarea comprimatului de matriță și favorizează expulzarea lui; - antiaderenți sau antiadezivi, care micșorează aderarea pulberilor de matriță și ponsoane; - glisanți sau agenți de curgere, care îmbunătățesc scurgerea granulelor din pilna de alimentare în matrițe.

Substanțe auxiliare folosite la comprimare

Tabelul 18

Denumirea grupei	Destinație	Substanțele	Cantitatea % (de la masa totală)
Diluanți	Asigură mărimea și masa necesară unui comprimat cu substanța activă prescrisă în cantitate foarte mică.	Glucosa, lactoza, zahărul, amidonul, dextrin, clorura de sodiu, fosfatul de calciu.	Nu se reglementează.
Aglutananti (lianți)	Asigură coeziunea particulelor de substanță supusă comprimării și măresc rezistența granulelor și comprimatelelor.	Apa, etanolul, amidonul, (mucilagiul), siropul de zahăr, soluții apoase de MC, NaCMC, gelatina, acid alginic, și alginatul de sodiu, soluții alcoolice de etilceluloză, soluții alcoolice și apoase de oxipropilmetilceluloză, polivinilpirolidonă e.t.c.	1-5%
Dezagreganți: - amestecuri efervescente - absorbanți	Măresc viteza de dezagregare în mediul lichid.	Amestec de bicarbonat de sodiu și acid citric sau tartric; bicarbonatul de calciu cu acid citric. Amilopectină, ultraamilopectină, agar-agar, acidul alginic și alginatul de sodiu, MC,	5-10%; tween-80 nu mai mult de 1%

- substanțe tensioactive		NaCMC, gelatină. Polisorbați, laurilsulfatul de sodiu.	Până la 7%
Lubrifianți: -agenți de curgere	Îmbunătățesc capacitatea de curgere.	Amidon, talc, polietilenoxid-4000, aerosil.	Talc nu mai mult de 3%.
-agenți antiadezivi	Împiedică aderarea materialului de pereții matriței și ponsoane, ușurând expulzarea comprimatului din matriță.	Acid stearic, stearat de calciu și magneziu, talc, amidon.	Acid stearic, stearat de calciu și magneziu nu mai mult de 1%
Coloranți pentru uz farmaceutic	Pentru identificarea grupei terapeutice sau pentru colorarea comprimatelor care conțin substanțe toxice.	Tartrazina, indigo, eozina, clorofila, caroten.	
Antidezagreganți	Prelungesc timpul de dezagregare și de dizolvare al substanțelor active.	Grăsimi hidrogenate: ulei de bumbac, stearina, monopalmitina, trilaurina, ceara, amestec de ftalat de celuloză și triacetină.	

Absorbanti. Se folosesc pentru a reduce gradul de umiditate al amestecurilor care conțin substanțe medicamentoase lichide. Carbonatul de calciu și de magneziu în proporție 5-10% au fost recomandate pentru uleiuri. Se folosesc cu precauție deoarece pot schimba spre alcalin, reacția amestecurilor în care sunt incluse. Amidonul poate absorbi cantități mici de apă sau de esențe. Aerosilul poate absorbi cantități mari de lichide. Tot el poate lega ireversibil substanțele mirositoare, uleiuri volatile.

Aromatizanti. Aromatizarea este indicată pentru comprimatele care trebuie să se desfacă treptat în gură sau pentru comprimatele efervescente. Substanțele aromatizante se adaugă în cantitate mică dizolvate în alcool sau eter. În calitate de aromatizanți sînt folosite uleiurile volatile și esențele.

Edulcoranti. La unele comprimate, cum sînt cele pentru supt sau cele din care se obțin soluții de uz intern, se adaugă de obicei pentru îndulcire diferite substanțe ca: zahăr, glucoză, lactoză, zaharină, ciclamați.

Coloranți. Pentru îmbunătățirea aspectului unele comprimate se colorează. Se practică colorarea artificială a unor comprimate pentru a atrage atenția asupra toxicității lor. Alteori se recurge la colorare pentru a obține un efect psihologic sau din motive comerciale. În industria farmaceutică se utilizează coloranții: indigo - culoare albastră, tartrazin (galben), eozina (culoare roșie-roză), dioxid de titan (II) - culoare albă.

Antidezagreganți. Comprimatele care trebuie să manifeste o acțiune prelungită (comprimate cu învelișuri rezistente la acțiunea sucului gastric și comprimate cu matrice inertă) vor conține adjuvanți care favorizează dezagregarea lor treptată în lichidele din organism. Substanțe cu proprietăți antidezagregante sînt: acizii grași superiori, acetofalal de celuloză, ceruri și rezine naturale, taninuri și anumite proteine etc.

Probleme pentru instruire

1. Din ce cauză la prepararea comprimatelor cu acid acetilsalicilic nu se folosește granulara umedă ?
2. Care este destinația amidonului folosit la prepararea comprimatelor. La care grup de substanțe auxiliare poate fi atribuit ?

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.
Preparați:

1. 100 comprimate de acid acetilsalicilic, hidrocarbonat de sodiu, acid ascorbic, furacilină, lactat de etacridină cu masa medie 0,3-0,6g.
2. Verificați calitatea produselor finite obținute (uniformitatea masei, rezistența mecanică la uzură, dezagregare).
3. Alcătuiți bilanțul material, calculați randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Produsul finit se ambalează, se etichetează și se prezintă

profesorului pentru verificare împreună cu darea de seamă alcătuită sub forma unui Regulament de laborator.

Comprimate de hidrocarbonat de sodiu 0,3 sau 0,5g **Tabletæ Natrii hydrocarbonatis 0,3g aut 0,5g**

Compoziție: Hidrocarbonat de sodiu 0,3
Amidon 0,02
Talc 0,01

Descriere. Comprimate albe cu diametrul 6-9mm, cu gust lesietic și puțin sărat, fără miros. Masa medie a unui comprimat 0,33-0,55g.

Preparare. Procesul tehnologic de preparare cuprinde următoarele etape: - pregătirea materiei prime; - amestecarea, - presarea.

Pentru prepararea 100 comprimate de hidrocarbonat de sodiu 0,3g cu masa medie 0,33g se cântăresc 30g de hidrocarbonat de sodiu, 2g de amidon și 1g de talc. Toate pulberile se usucă și se cern prin sita 0,43mm. Substanțele se încarca în malaxor și se amestecă timp de 10 minute. Calitatea amestecului se apreciază conform tabelului 19. Presarea se efectuează la mașina de comprimat cu excentric „Erweka”. Diametrul matriței 6-9mm. Periodic se verifică masa medie și rezistența mecanică a comprimatelor.

Verificarea calității comprimatelor (tabel 17). Alcătuiți bilanțul material, calculați randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Conservare. În recipiente bine închise. Se păstrează la loc uscat.

Întrebuințare. În stomac, reactionează cu acidul clorhidric liber, dând naștere la sare, apă și hidroxid de carbon (gaz). Aceasta explică și efectul lui de liniștire a senzației de arsură a stomacului și erupțiile de gaze care apar după administrarea medicației alcaline. Mijloc folosit în combaterea hiperacidității.

Comprimate cu acid acetilsalicilic 0,25 sau 0,5 **Tabletæ Acidi acetylsalicilici 0,25 aut 0,5g**

Compoziție: Acid acetilsalicilic 0,25
Amidon 0,04
Talc 0,0075
Acid stearic 0,0025

Descriere. Comprimate albe, fără miros sau cu miros slab de acid acetic, cu gust slab acru, diametrul 6-9mm. Masa medie 0,3-0,6g.

Preparare. Toate pulberile se usucă la 60°C, pînă la umiditatea 3%, se cern prin sita cu diametrul ochiurilor 0,25-0,5mm, apoi se cîntăresc cantitățile necesare de substanțe conform prescripției. Se amestecă în malaxorul pentru pulberi. Se presează la mașina de comprimat cu excentric „Erweka”.

Verificarea calității comprimatelor (tabelul 17).

Dozare. Concentrația constituie cel puțin 95% și cel mult 105% acidului acetilsalicilic față de valoarea declarată.

Se alcătuieste bilanțul material conform modelului:

S-a luat	g(m)	A rezultat	g(m)
Acid acetilsalicilic		...comprimate cu conținut de acid acetilsalicilic în fiecare comprimat.....	
Amidon			
Talc		Pierderi.....	
Acid stearic			
Total.		Total.	

Ambalare. În ambalaje cu contur fără fag din hîrtie subțire cu strat intern de polietilenă sau blistere cîte 10 comprimate.

Conservare. Ferit de lumină, la loc uscat. Remediu antireumatic, antipiretic, analgezic, antiinflamator.

Comprimate cu acid ascorbic 0,1 și glucoză 0,9 **Compressi Acidi ascorbici 0,1 g cum glucosae 0,9**

Compoziție: Acid ascorbic 0,1
Glucoză 0,877
Amidon 0,09
Talc 0,023
Acid stearic 0,01

Descriere. Comprimate albe, fără miros, cu gust dulce-acrișor, diametrul 6 -12mm. Masa medie 0,55 -1,1g.

Preparare. Pulberile se usucă la 60°C, pînă la umiditatea 3%, se cern prin sita cu diametrul ochiurilor 0,25-0,5mm, apoi se cîntăresc cantitățile necesare de substanțe conform prescripției. Se amestecă în malaxorul pentru pulberi. Se presează la mașina de comprimat cu excentric „Erweka”.

Verificarea calității comprimatelor (tabelul 17).

Se alcătuieste bilanțul material conform modelului:

Ambalare. În ambalaje cu contur fără fag din hîrtie subțire cu strat intern de polietilenă sau blistere cîte 10 comprimate.

Conservare. Ferit de lumină, la loc uscat, la temperatura camerei.
Termen de valabilitate 1 an.

Întrebunătări. Suplinește deficitul de acid ascorbic.

Schema preparării comprimatelor Tabelul 19

Etapile și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control
Argumentare a tehnologiei conform prescripției	În baza proprietăților fizico-chimice și tehnologice ale substanțelor medicamentoase se determină importanța lor pentru procesul de comprimare.		
Pregătirea substanțelor medicamentoase și auxiliare	Substanțele se cîntăresc și se pulverizează în caz de necesitate apoi se cern pentru înlăturarea eventualelor impurități mecanice și obținerea fracției cu dimensiunile particulelor corespunzătoare. Dacă e nevoie substanțele se usucă pînă la umiditatea optimă.	Balanțe, greutate mărcate, sită cu diametrul ochiurilor 0,2-0,5 mm. Etuvă electrică.	Dimensiunile particulelor pulberii 0,2-0,5mm. Pulberea nu trebuie să conțină incluziuni mecanice. Umiditatea reziduală trebuie să corespundă cerințelor DAN.
Amestecarea componentelor	Componentele se amestecă minuțios în malaxor sau mojar.	Malaxor pentru laborator, mojar, placă de celuloid.	Calitatea amestecului se determină prin repartizarea unui component în amestec (prin metoda de analiză cantitativă)
Granularea:	Amestecul de substanțe medicamentoase și auxiliare		Dimensiunile granulelor 0,2-2 mm.

<p>-umedă</p>	<p>se transformă în granule cu dimensiuni corespunzătoare.</p> <p>Se realizează prin umectarea amestecului de substanțe medicamentoase cu soluții de aglutinanți și dispersarea masei astfel obținute prin site sau cu ajutorul mașinilor de granulat.</p>	<p>Granulator, site cu diametru ochilor 1-3mm.</p>	<p>Masa obținută trebuie să fie umedă, însă nu cleioasă.</p>
<p>-uscată</p>	<p>Granulele se usucă la temperatura de 40-45°C, se trec repetat prin sită cu diametrul ochilor 1-2 mm pentru desfacerea conglomeratelor, apoi se separă pulberea formată prin cernere.</p> <p>Constă în comprimarea amestecului în brichete, cu ajutorul mașinilor speciale de comprimat. Aceste brichete se mărunțesc în granulatorul pentru granulare uscată. După mărunțire cu ajutorul sitelor se separă granulatul de praf și de particule mai mari.</p>		<p>Se controlează temperatura de uscare, ținând cont de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active.</p>
<p>Amestecarea granulatului: -cu substanțe auxiliare</p>	<p>Granulatele ce conțin substanțe medicamentoase, se amestecă cu lubri-</p>		<p>Amestecul obținut trebuie să fie omogen.</p>

<p>-cu substanțe medicamentoase</p>	<p>fianți solizi și cu dezagreganți, dacă acest excipient nu a fost adăugat înainte de granulare.</p> <p>Granulatele ce conțin substanțe auxiliare se amestecă cu substanțe medicamentoase fin dispersate.</p>		
<p>Analiza granulelor</p>	<p>Vezi lucrarea de laborator nr.17</p>		<p>Componența granulometrică: peste 60% trebuie să alcătuiască fracțiile cu dimesniunile particulelor 0,5-2 mm; cel mult 20%-fracțiile cu diametrul particulelor sub 0,2mm. Umiditatea masei pentru comprimare poate varia între 0,5-6% și mai mult în funcție de componența ei. Capacitatea de curgere cel puțin 1g/s (4-5 g/s). Factorul de umplere cel puțin 0,3 g/c</p>
<p>Comprimare</p>	<p>Amestecul pentru comprimare se presează la mașina cu</p>	<p>Mașină de comprimat, presă</p>	<p>În procesul de comprimare se rebutează</p>

	excentric sau în matrițe la presa hidraulică.	hidraulică.	comprimatele cu margini neregulate și cu variații în greutate ce depășesc limitele admise.
Verificarea calității comprimate- lor	Vezi tabelul 17		
Ambalare și etichetare			Borcane de sticlă cu căpăcele, cutii de carton, etichete.

**Comprimate de furacilină 0,02g pentru uz extern
(Tabulettae Furacilini 0,02g ad uzum externum)**

Compoziție: Furacilină - 0,02g,
Clorura de sodiu - 0,8g

Descriere: Comprimate de culoare galbenă cu masa medie 0,82g, diametrul 6-12mm.

Preparare. Furacilina și clorura de sodiu se cern prin sita cu diametrul ochiurilor 1mm, apoi se amestecă în malaxor timp de 10 minute. Analiza amestecului se efectuează conform tabelului 19. Comprimatele se realizează la mașina de comprimat cu excentric „Erweka”.

Verificarea calității comprimatelor (conform tabelului 17).

Ambalare. Flacoane câte 50-100 comprimate.

Conservare. Se păstrează la loc uscat, ferit de lumină (Lista B).

Întrebunțări. Remediul antibacterian. Soluția obținută prin dizolvarea unui comprimat în 100 ml apă purificată se utilizează extern.

Lucrarea de laborator nr.19

Tema: Comprimate preparate prin granulare.

Scopul lucrării: Însușirea tehnicilor de preparare a comprimatelor prin metode de granulare și controlul calității lor conform DAN.

Întrebări teoretice

1. Granularea. Clasificare.
2. Tipuri de granulare.
3. Granularea umedă și dezavantajele ei. Utilajul.
4. Granularea uscată.
5. Metode speciale de granulare.
6. Influența granularii asupra disponibilității substanțelor active.

Bloc informativ

Granularea este operația premergătoare comprimării și constă în transformarea pulberilor în particule (conglomerate) de dimensiuni mai mari, la mărimea și forma care să permită umplerea cât mai uniformă a matriței și aderarea cât mai bună a particulelor în timpul comprimării.

În urma presării granulatele suferă o anumită deformare, aderă între ele și ușurează procesul de comprimare.

Denumirea de granulare derivă de la cuvântul latin "*granula*" – „grăunte mic”. Față de granulate se înaintează următoarele cerințe:

- să fie mobile și să „curgă” bine;
- să aibă particule de aceleași dimensiuni și formă; forma optimă a granulatelor este cea sferică și nu cea cilindrică;
- să nu conțină cantități mari de pulbere rezultată din sfărîmarea granulelor. Conținutul sporit de pulbere în granulate (peste 10-20%) scade mobilitatea granulatelor, poate duce la umplerea neuniformă a matriței și reduce din forța de coeziune între granule - comprimatele devin nerezistente.

- să aibă rezistență mecanică satisfăcătoare;
- să nu fie nici umede, nici prea uscate; granulatele umede aderă de matriță și ponsoane, iar cele prea uscate aderă slab;
- să asigure dezagregarea ușoară a comprimatelor.

În funcție de proprietățile fizice și chimice ale substanțelor active și auxiliare operația de granulare poate fi făcută pe cale: uscată, umedă, sau prin metode speciale.

Granularea umedă cuprinde 4 etape principale:

- umectarea pulberii;

- transformarea masei umede în granulate;
- uscarea granulatelor;
- uniformizarea granulatelor.

Umectarea pulberii. Amestecul de pulberi este transformat cu ajutorul unui lichid aglutinant sau solvent (în dependență de proprietățile pulberilor) într-o pastă de consistență potrivită. Amestecarea și umectarea se face în tobe de amestecare cu viteză de rotație mică, pînă la obținerea unei mase uniforme.

Transformarea masei umede în granulate sau granulara propriuzisă constă în transformarea masei umede în granulate cu ajutorul sitelor sau granolatoarelor. Amestecul de pulberi umectat supus unei presiuni mecanice este forțată să traverseze ochiurile unei site sau orificiile unei plăci perforate, cînd se obțin particule vermiculare de grosimi diferite. Granulatele astfel obținute se numesc granulate prin presare. Se pot obține granulate și prin agitare sau prin tăiere.

Uscarea granulatelor. Pe măsură ce se obțin, granulatele se înșiră în straturi subțiri pe tăvi din inox și se usucă în uscătorii. Temperatura de uscare se alege ținînd seama de proprietățile fizice ale substanțelor active. În general, temperatura de uscare este de 50°C, dar poate ajunge și la 80°C. Uscarea granulatelor se poate realiza: - în curent de aer în aparate prevăzute cu sisteme de amestecare a materialului cu ajutorul aerului cald; - uscarea cu raze infraroșii, metodă aplicată în cazul materialelor care au un procent mic de umiditate. Viteza de uscare depinde de distanța dintre material și lampa cu unde infraroșii; - uscarea cu aplicarea vidului, aplicat în cazul substanțelor termolabile.

Uniformizarea granulatelor. După uscare granulatele se sfărîmă ușor și se sortează prin cernere pentru a elimina excesul de pulbere și a obține particule cît mai uniforme.

Dintre *dezavantajele* metodei de granulare umedă putem enumera: contactul îndelungat a substanțelor medicamentoase și auxiliare cu umeditatea și temperatura; micșorarea dezagregării comprimatelelor (vitezei de dizolvare); trecerea substanțelor active în forme polimorfe biologic ineficiente, mai ales la uscarea lor, etc.

Granulara uscată. Granulara uscată mai este denumită și brichetare sau precomprimare și se practică fără aport de lichide. Brichetele au dimensiuni relativ mari, diametrul 2,5cm și greutatea cuprinsă între 5-20g. Pentru obținerea brichetelor se recurge adesea la excipienți lubrifianți, aglutinanți, adăugându-se doar în situații spe-

ciala (la pulberile cu adezivitate scăzută). Lianiți cei mai uzuali sunt: - lactoza, - zahărul și - polietilenglicolii.

Brichetarea se execută în industria medicamentelor cel mai adesea cu ajutorul mașinilor cu excentric cu un singur poanson sau cu prese hidraulice de mare presiune. După obținere, brichetele se macină în granuloare mecanice pînă la obținerea unei pulberi grosiere, care se va supune apoi comprimării. Pentru a ajunge la consolidarea legăturilor intraparticulare, brichetarea ca operație se poate repeta de 2-3 ori.

Granularea uscată se aplică la substanțe cu: adezivitate scăzută; pulberi vegetale; structură cristalină; care suferă modificări în prezența umidității. Această metodă (deși mai limitată decât granularea umedă) prezintă avantajul că scurtează manopera (ne mai fiind necesară uscarea). Comprimatele obținute astfel au timpul de dezagregare mai scurt decît cele obținute în urma granulației umede. O variantă a granularii uscate este – Compactarea. Pentru obținerea granulatelor se folosesc prese cilindrice. Materialul pentru granulare se transformă într-o placă compactă, care, apoi, este sfărâmată între două role dințate afisate sub cilindrii de presare.

Procedee speciale de granulare. În afara metodelor de granulare devenite clasice, se cunosc metode care realizează în același aparat umectarea, formarea și uscarea granulatelor. Una dintre metode este procedeul "patului fluidizat" (metoda Wurster), aparatele cele mai cunoscute fiind cele de tipurile AEROMATIC și GLATT. Altă metodă de granulare este și granulara în turbină (WALTERS).

Granulara prin fluidizare (suspendare în aer) este o metodă în care formarea granulatelor se realizează prin pulverizarea lichidului de granulare peste particulele pulberii supuse granularii, menținute în suspensie (pat fluidizat) de către un curent de aer cald în mașini speciale. Granulara prin fluidizare se realizează prin două metode: - prin granulara substanțelor auxiliare care se pulverizează cu soluție de substanțe medicamentoase; -prin granulara substanțelor medicamentoase care se pulverizează cu un lichid de granulare.

Granulara în cazanul de drajefiat. Substanțele active și dezagreganții se încarcă în cazanul de drajefiat și se amestecă cu viteza 30 rotații/minut. Amestecul este umectat cu lichidul de granulare print-o duză de pulverizare. După umectare, viteza de rotație a cazanului se micșorează și amestecul de pulberi este transformat în granule mici, de formă sferică. Pentru uscarea granulatului se introduce un curent de aer cald. Granulatul uscat se cerne printr-o sită.

Granularea prin pulverizare. Substanțele auxiliare se încarcă în cazanul de drajefiat. Se pregătește suspensia cu substanțele auxiliare și aglutinanți, care la rîndul lor sunt pulverizați cu ajutorul unei duze de pulverizare. Uscarea are loc cu ajutorul unui curent de aer fierbinte cu temperatura 150°C. Granulatul care crește în greutate nu poate fi menținut în suspensie și sedimentează în partea de jos, de unde este evacuat. După uscare granulele se amestecă cu substanțele medicamentoase.

Probleme pentru instruire

1. În 100kg amestec de codeină și hidrocarbonat de sodiu pregătit pentru granulare, se conține 5,85% codeină. Cum de adus produsul semifinit la normă, dacă conținutul standard de codeină este 0,015g, hidrocarbonat de sodiu 0,25g?

2. Din ce cauză umectarea amestecului de extract de mătrăgună și hidrocarbonat de sodiu se realizează cu soluție constituită din părți egale de apă și etanol?

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.
Preparați:

1. 100 comprimate Analgină 0,5 prin metoda de granulare umedă.
2. 100 comprimate cu Dibazol 0,02.
3. 100 comprimate cu Sulfadimezină 0,25 sau 0,5.
4. 100 comprimate cu Streptocidă.
5. Controlul calității comprimatelor obținute.
6. Alcătuirea bilanțului material.

Forma farmaceutică preparată și ambalată se prezintă profesorului împreună cu darea de seamă alcătuită sub formă de Regulament tehnologic de laborator.

Comprimate cu Analgină 0,5g **(Tabletăe Analgini 0,5g)**

Compoziție:

Analgină - 50,0g
Amidon - 5,5g
Mucilag de amidon 10% - 2,0g
Sirop de zahăr - 2,0g
Acid stearic - 0,5g

Descriere. Comprimate albe sau alb-gălbui, cu gust amarui, de formă cilindrică, cu suprafața netedă, cu sau fără încrustare. Masa me-

die 0,6g.

Preparare. Pulberile de Analgină și amidon cernute și cîntărite se încarcă în malaxorul pentru pulberi și se amestecă 5 minute, apoi amestecul se umectează cu mucilag de amidon și sirop de zahăr și se amestecă bine. Amestecul umectat se presează printr-o sită sau prin granula-tor cu diametrul ochiurilor <3mm. Granulatul obținut se lasă pentru uscare într-un loc uscat pînă la lucrarea de laborator următoare, sau în dulapul de uscare la temperatura 40-60°C, amestecîndu-l periodic.

Uniformizarea granulatului uscat se face trecîndu-l printr-o sită cu diametrul ochiurilor 2mm sau printr-un granulator pentru granulare uscată, apoi se „pudrează” cu acid stearic.

Se cîntăresc două probe cu masa egală cu masa medie a viitoarelor comprimate, se instalează adîncimea matriței la mașina de comprimat cu excentric, prin poziționarea ponsonului de jos și forța de presare prin poziționarea ponsonului de sus, granulatul uniformizat și pudrat se trece în bunkerul de alimentare, se mai verifică odată prin presare manuală, apoi mașina de comprimat se conectează la curentul electric. Comprimatele obținute se cîntăresc pentru alcătuirea bilanțului material.

Verificarea calității comprimatelor (conform tabelului 17).

Exemplu de alcătuire a bilanțului material

S-a luat	g	A rezultat	g
Analgină	50,0	92 comprimate analgină cu masa medie 0,62g	57,04
Amidon (100%)	5,5		
Mucilag de amidon 10%(recalculat pentru amidon)	2,0	Pierderi	2,96
Sirop de zahăr 64% (recalculat pentru zahăr)	2,0		
Acid stearic	0,5		
Total:	60,0	Total:	60,0

Se calculează randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Ambalare. Blistere cîte 10 comprimate.

Conservare. La loc uscat, ferit de lumină. Lista B.

Întrebuințare. Antipiretic, analgezic, antiinflamator.

Comprimate cu Sulfadimezină 0,25g sau 0,5g
(Tabletăe Sulfadimezini 0,25g aut 0,5g)

Compoziție:

Sulfadimezină	0,25	sau	0,5 g
Amidon	0,067	sau	0,134g
Stearat de magneziu	0,003	sau	0,006g

Masa medie 0,32 sau 0,64g.

Descriere. Comprimate de culoare albă sau slab-galbene. Masa medie 0,3 sau 0,6g.

Preparare. Pulberea de Sulfadimezină se cîntărește, se cerne și se amestecă cu o cantitate de amidon uscat și sub formă de mucilag de amidon 2,5% într-o cantitate suficientă pentru umectarea amestecului de pulberi. Amestecul umectat se presează printr-o sită sau granulor (plăci perforate) cu diametrul ochiurilor 2mm și se lasă pînă la lucrarea de laborator următoare sau se usucă la 40-50°C pînă la umiditatea 1,5-2,5%.

Granulatul uscat se uniformizează prin aceeași sită sau granulor pentru granulare uscată și se „pudrează” cu stearat de magneziu.

Se cîntăresc două probe cu masa egală cu masa medie a viitoarelor comprimate, se instalează adîncimea matriței la mașina de comprimat cu excentric, prin poziționarea ponsonului de jos și forța de presare prin poziționarea ponsonului de sus, granulatul uniformizat și pudrat se trece în bunkerul de alimentare, se mai verifică odată prin presare manuală, apoi mașina de comprimat se conectează la curentul electric.

Comprimatele obținute se cîntăresc pentru alcătuirea bilanțului material.

Verificarea calitații comprimatelor (conform tabelului 17).

Dozare. La 0,4g pulbere (proba exactă) obținută prin mărunțirea a 5 comprimate se adaugă 10 ml apă purificată și 20 ml soluție acid sulfuric diluat. Se aduce cu apă pînă la volumul 80 ml, se adaugă 1g bromură de potasiu și agitînd încontinuu se titrează cu soluție de nitrit de sodiu 0,1 mol în prezența indicatorului tropeolin 00 pînă la schimbarea culorii din roșu în galben. În paralel se verifică o probă de control. 1ml soluție NaNO₂ corespunde 0,02783g sulfadimezină, care într-un comprimat trebuie să se conțină 0,238-0,262g sau 0,475-0,525g respectiv, calculat la masa medie a unui comprimat.

Se alcătuiește bilanțul material:

S-a luat	g	S-a obtinut	g
Sulfadimezină		...comprimate cu conținut de sulfadimezină în fiecare comprimat...g În total sulfadimezină în comprimatele preparate Pierderile	
Total		Total	

Se calculează randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Ambalare. În blistere sau flacoane din sticlă bine închise.

Conservare. La loc uscat, ferit de lumină, cu precauție (lista B).

Înrebuințări. Antimicrobian.

Comprimate cu Dibazol 0,02g **(Tabletæ Dibazoli 0,02g)**

Compoziție: Dibazol - 0,02g

Substanțe auxiliare - cantitate suficientă pentru prepararea comprimatelor cu masa medie 0,26g.

Descriere. Comprimate de culoare albă. Masa medie 0,26g.

Preparare. Pentru a prepara 100g comprimate cu dibazol 0,02g și masa medie 0,26g se cântărește (Kc=1,03):

Dibazol - 8,0 g

Zahăr - 79,96 g

Amidon (100%) - 13,4 g

Talc - 1,73 g

Stearat de magneziu - 0,85 g

Pulberile de Dibazol, zahăr și amidon cernute printr-o sită cu diametrul ochiurilor 1mm, talcul și stearatul de calciu prin sita cu diametrul ochiurilor 0,5mm, se trec în malaxorul pentru pulberi sau mojar și se amestecă 5 minute. Se umectează cu apă purificată, adăugată în porții mici și se amestecă 10 minute. Amestecul umectat se trece printr-un granulator cu dia-metrul ochiurilor 2mm. Granulatul se usucă în dulap de uscare la 40-60°C, amestecându-se periodic.

Amestecul uscat se uniformizează prin sită sau granulator pentru granulare uscată, se „pudrează” cu stearat de magneziu timp de 10 minute.

Comprimarea are loc la mașina cu excentric cu diametrul matriței

9mm, preventiv instalând volumul matriței la masa 0,26g.
Comprimetele produse se cîntăresc pentru alcătuirea bilanțului material.

Verificarea calității comprimatelor (conform tabelului 17)

Exemplu de alcătuire a bilanțului material

S-a luat	g	S-a obtinut	g
Dibazol	8,0	...comprimate cu dibazol	
Zahăr	79,96	0,02 cu masa medie	
Amidon	13,4	0,26g	100,0
Talc	1,73	Pierderi	3,94
Stearat de calciu	0,85		
Total	103,94	Total	103,94

Se calculează randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Ambalare. Blistere cîte 10 comprimate.

Conservare. Cu precauție (lista B).

Întrebuințare. Spasmolitic, hipotensiv.

Comprimate cu Streptocidă 0,3 sau 0,5g **(Tabletăe Streptocidi 0,3 aut 0,5g)**

Compoziție:

Streptocidă	- 0,3	sau	0,5g
Amidon	- 0,0267	sau	0,0534g
Stearat de calciu	- 0,0033	sau	0,0066g

Masa medie 0,33 sau 0,56g

Descriere. Comprimate de culoare albă. Masa medie 0,33 sau 0,56g.

Preparare. Pulberea de Streptocidă cernută și cîntărită se trece în malaxorul pentru pulberi sau mojar, se amestecă cu mucilag de amidon 5% (la 100g amestec uscat se cheltuie 5-15g mucilag). Amestecul umectat se presează printr-o sită sau granulator (plăci perforate) cu diametrul ochiurilor 2mm și se lasă pînă la lucrarea de laborator următoare sau se usucă la 40-50°C pînă la umiditatea 1,5-2,5%.

Granulatul uscat se uniformizează prin aceeași sită sau granulator pentru granulare uscată și se „pudrează” cu stearat de magneziu. Se cîntăresc două probe cu masa egală cu masa medie a viitoarelor comprimate, se instalează adîncimea matriței la mașina de compri-

mat cu excentric, prin poziționarea ponsonului de jos și forța de presare prin poziționarea ponsonului de sus, granulatul uniformizat și pudrat se trece în bunkerul de alimentare, se mai verifică odată prin presare manuală, apoi mașina de comprimat se conectează la curentul electric.

Comprimatele obținute se cântăresc pentru alcătuirea bilanțului material.

Verificarea calității comprimatelor (conform tabelului 1).

Dozare. La 0,25g pulbere obținută din comprimatele mărunțite (proba precisă), se adaugă 10 ml apă purificată și 10 ml acid sulfuric diluat. În continuare se procedează conform metodei descrise pentru sulfadimezină. În calitate de indicator se folosește tropeolina 00 în amestec cu metilen albastru. 1 ml soluție 0,1 mol NaOH corespunde la 0,01722g streptocidă, cantitatea căruia într-o comprimată trebuie să fie 0,285-0,315g sau 0,475-0,525g, calculată respectiv pentru masa medie a unui comprimat. În baza rezultatelor obținute se alcătuiește bilanțul material (vezi: comprimate cu Sulfadimezin).

Se calculează randamentul, pierderile și coeficientul de consum.

Ambalare. Blistere câte 10 comprimate.

Conservare. Cu precauție (lista B).

Întrebuințări. Antimicrobian.

Comprimate cu Cofein-benzoat de sodiu 0,1 sau 0,2 (Tablettae Coffeini-natrii benzoatis 0,1 aut 0,2)

Compoziție:	Cofein-benzoat de sodiu	- 0,1g sau 0,2g
	Amidon	- 0,07g sau 0,08g
	Talc	- 0,03g sau 0,0464g
	Stearat de magneziu	- 0,02g sau 0,036g

Masa medie 0,22g sau 0,33g

Descriere. Comprimate de culoare albă, cu gust dulce-amar. Masa medie 0,22g.

Prepararea. Pulberile de Cofein-benzoat de sodiu și amidon se cern printr-o sită cu diametrul ochiurilor 1mm, iar talcul și stearatul de magneziu printr-o sită cu diametrul ochiurilor 0,5mm, apoi se cântăresc. Pulberile se trec în malaxorul pentru pulberi sau în mojar și se amestecă timp de 5 minute. Apoi amestecul de pulberi obținut se umectează cu apă purificată și se omogenizează încă 10 minute.

Amestecul umectat se presează printr-o sită sau granulator cu diametrul ochiurilor 2mm, într-un strat subțire, și se usucă pînă la lu-

crarea de laborator următoare sau se usucă la temperatura 40-60°C în dulapul de uscare, amestecînd periodic.

Granulatul uscat se uniformizează prin aceeași sită sau granulator pentru granulare uscată, cu diametrul ochiurilor 2mm, apoi se „pudrează” cu stearat de magneziu.

Comprimarea se face la mașina de comprimat cu excentric, în matrița cu diametrul 6-11mm.

Comprimatele obținute se cîntăresc pentru alcătuirea bilanțului material.

Verificarea calității comprimatelor (conform tabelului 17).

Exemplu de alcătuire a bilanțului material:

S-a luat	g	S-a obținut	g
Cofein-benzoat de sodiu	10,0	...comprimate de cafeină și benzoat de sodiu 0,2 cu greutatea medie 0,24	96,0
Amidon	7,00	Pierderi	4
Talc	3,00		
Stearat de calciu	2,00		
Total	22,0	Total	100

Se calculează randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Ambalare. Blister sau flacoane din sticlă.

Conservare. Cu precauție (lista B).

Întrebuințare. În caz de deprimări ale sistemului nervos central, acțiune de stimulator cardiac, acțiune diuretică moderată.

Lucrarea de laborator nr. 20

Tema: Acoperirea comprimatelor cu învelișuri.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de obținere a comprimatelor cu învelișuri drajefiate, filmate și/sau presate.

Întrebări teoretice

1. Comprimate cu învelișuri. Scopul acoperirii.
2. Tipuri de învelișuri. Tipuri de acoperire. Substanțe auxiliare și solvenți.
3. Învelișuri din substanțe care nu formează filme.
4. Învelișuri filmate.
5. Învelișuri obținute prin presare.

Bloc informativ

Acoperirea comprimatelor cu învelișuri urmărește scopurile:

- mascarea gustului și/sau mirosului neplăcut al substanțelor active;
- protejarea substanțelor active față de factorii de mediu;
- creșterea rezistenței mecanice a comprimatelor;
- obținerea unui aspect mai estetic;
- controlul cedării substanțelor active.

Acoperirea este avantajoasă și din punctul de vedere, că permite asocierea unor substanțe active incompatibile (una se include în sîmbure, alta în învelișul comprimatului).

Învelișurile pentru comprimate sînt de trei tipuri:

- cu zahăr și alte substanțe care nu formează film;
- cu film;
- prin presare.

Învelișuri drajefiate (cu zahăr și alte substanțe care nu formează film). Drajefierea propriu-zisă sau acoperirea cu zahăr, zăharuri și polioli (xilitol, manitol, sorbitol) se face în cazane sau turbine speciale și constă în aplicarea treptată pe nuclee obținute prin presare a unei soluții de zahăr (sirop de acoperire), în care se adaugă substanțe care favorizează aderarea straturilor sau a coloranților. Este o metodă aplicată pe larg la producerea drajeurilor.

Cazanul de drajefiat este rotativ și prevăzut cu sisteme de încălzire și ventilație; are forma unei sfere turtite și este fixat pe un ax înclinat sub unghi de 25-35°. Viteza de rotație a cazanului de drajefiat poate varia de la 20 la 60 turații/minut, în dependență de mărimea comprimatelor sau de fazele de lucru. Pentru comprimatele cu dimensiuni

mai mici viteza se micșorează, în timpul lustruirii viteza poate fi mărită. Încălzirea cazanelor se face cu diferite surse de căldură. Încălzirea trebuie să fie moderată pentru a evita o uscare rapidă care determină un înveliș neuniform și poate duce la o serie de descompuneri ale substanțelor active. Încălzirea directă a cazanului a fost înlocuită prin introducerea aerului cald în interiorul bazinului. Temperatura aerului la intrarea în cazan trebuie să fie 60-70°C.

Dacă se lucrează cu solvenți volatili, se recomandă introducerea de aer mai rece pentru a nu produce o uscare rapidă.

În timpul lucrului, încărcarea cazanului trebuie făcută cu grijă. O cantitate prea mică de comprimate face ca uzura să fie prea mare, iar învelișurile -neuniforme. Umplerea aproape completă a cazanelor poate duce la sfărâmarea sau deformarea comprimatelor datorată greutateii excesive a lor. Umplerea completă a cazanului poate duce la revărsarea comprimatelor. Mișcarea de rotație este de la stînga spre dreapta pentru a permite o mai ușoară intervenție în timpul lucrului.

Raportul dintre diametru și adîncime este de 2:1, evitîndu-se o adîncime excesivă care îngreunează lucrul. Capacitatea cazanului trebuie să fie proporțională cantității comprimatelor care se drajefiază. Se va ține seama că volumul final al comprimatului acoperit sporește cu cel puțin 50% față de volumul inițial.

Etapetele Procesului tehnologic de acoperire cu învelișuri de zahăr sînt: acoperirea sau predrajefierea, stratificarea, uniformizarea, colorarea, lustruirea.

Acoperirea sau predrajefierea. Acoperirea este operația prin care sîmburii sînt înveliți cu un strat izolator care protejează împotriva pătrunderii umidității în timpul drajefierii. Sîmburii separați de pulberea aderentă sînt introduși în cazan. Se aduce apoi în fir subțire sirop cald. Cantitatea de sirop variază în funcție de compoziția sa și natura și dimensiunile sîmburilor. Cantitatea de sirop prevăzută pentru această fază se adaugă în mai multe straturi succesive, după fiecare strat fiind necesară uscarea. Uscarea se face în cazan cu aer cald sau raze infraroșii. După uscare se îndepărtează praful aderent prin cernere sau prin aspirare. Este preferabil ca îndepărtarea prafului aderent să se facă prin aspirare, deoarece prin cernere este necesar ca sîmburii să fie scoși din cazan.

Siropul de acoperire conține gumă arabică, gelatină, la care se pot adăuga în soluție sau separat talc, carbonat de calciu, amidon. Adăugarea de pulberi este uneori necesară pentru a împiedica lipirea

nucleelor datorită viscozității și conținutului în gumă a siropului.

Stratificarea. Stratificarea (îngroșarea) este operația care constă din aplicarea unui strat compact de zahăr. În acest scop se adaugă un sirop concentrat de zahăr, în care se găsește sub formă de suspensie, carbonat de calciu, talc sau amidon. Sîmburii conspergați și uscați se introduc în turbina de drajefiere încălzită și se adaugă siropul în mai multe etape. După adăugarea unei anumite cantități de sirop, sîmburii se usucă și operația se repetă de 20-30 ori. La sfîrșitul acestei operații, sîmburii sînt acoperiți cu un strat gros, dar suprafața lor nu este uniformă. Se recomandă uscarea nucleelor astfel acoperite timp de cîteva ore la 40-50°C.

Colorarea. Colorarea este operația care presupune introducerea unei soluții colorante peste sîmburii din turbină; uneori colorarea se face în același timp cu îngroșarea. Pentru colorare se folosește o singură soluție. Adăugarea de siropuri diferite duce la colorații diferite chiar dacă proporția de colorant este aceeași. Siropul pentru colorare se adaugă încălzit la 40-50°C. După colorare, drajeurile se usucă la 40-50°C timp de cîteva ore.

Uniformizarea. Netezirea sau șlefuirea este operația prin care se urmărește omogenizarea suprafeței. Șlefuirea suprafeței este necesară pentru a se obține un drajeu uniform cu suprafață foarte netedă. Se lucrează cu sirop diluat în cantități mici. Viteza de rotație a cazanului este mai redusă pentru a se evita sfărîmarea.

Lustruirea. Lustruirea este ultima operație care are drept scop de a da drajeurilor un aspect plăcut, suprafața lor devenind perfect netedă și strălucitoare. Pentru lustruire se folosesc amestecuri sau emulsii care conțin grăsimi, ceruri sau lacuri, cum ar fi: ceară albă, ceară de Carnauba, parafină, cerezină, ulei de Cacao etc.

Lustruirea poate fi realizată atît în cazane de drajefiat obișnuite cît și în cazane speciale pentru lustruire. Cazanele speciale pentru lustruire au formă cilindrică, fundul și partea anterioară sînt constituite din două discuri plane rigide căptușite cu pînză groasă. Părțile laterale ale turbinei își modifică ușor forma, datorită greutății drajeurilor încărcate.

Altă metodă de lustruire se bazează pe căptușirea interiorului turbinei cu amestec de lustruit, după care se introduc drajeurile și se pune în mișcare.

Învelișuri cu film. Filmul se formează în urma întinderii picăturilor de soluție de substanțe macromoleculare, pulverizate pe suprafața nucleului și aderarea lor bună pe suprafața acoperită. Pentru a asi-

gura un contact trebuie evitată evaporarea solventului în timpul pulverizării și creșterea viscozității picăturilor. Odată ce picăturile sa- u întins, se evaporă restul de solvent în care a fost dizolvat polime- rul. Filmul devine din ce în ce mai puternic și se contractă în același timp.

Învelișuri prin comprimare. Acest procedeu constă din acoperirea unui comprimat care constituie sîmburele cu un strat de material us-cat cu ajutorul mașinilor de comprimat. În timpul comprimării ames-tecului de învelire în jurul nucleului are loc micșorarea volumului sub acțiunea presiunii. În timpul procedului trebuie să se realizeze anumite condiții: - realizarea adezivității necesare între comprimatul-sîmbure și materialul care constituie învelișul extern; - centrarea sîmburelui în matriță și realizarea unui înveliș uniform.

În funcție de scopul urmărit se cunosc două tipuri de acoperire:

- acoperirea cu învelișuri gastrosolubile;
- acoperirea cu învelișuri care modifică cedarea substanței active.

Acoperirea cu substanțe gastrosolubile se realizează în tobe, în pat fluidizat, prin comprimare, cu substanțe solubile în apă sau în mediul acid: neformatoare de film - zahăr, zaharurile și polioli și polimeri formatori de filme gastrosolubile: HPMC, MC, HPC, HEC, CMC-Na, PVP, PEG.

Acoperirea cu învelișuri care modifică cedarea substanței active este la rîndul ei de două tipuri:

- acoperirea cu învelișuri enterosolubile;
- acoperirea cu învelișuri cu cedare controlată a substanței active.

Acoperirea cu învelișuri enterosolubile sau gastrozistente se realizează prin aplicarea unor filme cu ajutorul tobelor sau a sistemelor în pat fluidizat, dar și prin pulverizare uscată cu acetosuccinat de hidroxipropilmetilceluloză și se bazează pe insolubilitatea lor în apă sau mediul acid al stomacului și solubilitatea lor în suc intestinal. Polimerii formatori de filme enterosolubile sunt acetoftalatul de celuloză, ftalatul de HPMC, acetoftalat de polivinil, copolimeri ai acidului acrilic (Eudrajit L, Eudrajit S).

Acoperirea care asigură cedarea controlată a substanțelor active se realizează prin acoperire cu film, cu topituri calde, prin comprimare sau prin pulverizare uscată și se bazează fie pe cedarea repetată sau susținută a substanței active din înveliș și nucleu, fie pe cedarea prelungită a acesteia prin membrane permeabile insolubile.

Calitatea comprimatelor acoperite cu învelișuri se verifică conform cerințelor farmacopeei.

Probleme pentru instruire

1. Caracteristica etapelor drajefierii cu suspensie.
2. Uniformizarea comprimatelor cu învelișuri drajefiate.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește conform planului individual.

1. Comprimate acoperite cu pelicule enterosolubile.
2. Comprimate cu învelișuri obținute prin drajefiere uscată.
3. Controlul calității comprimatelor cu învelișuri.
4. Alcătuiți bilanțul material.

Acoperirea comprimatelor cu pelicule enterosolubile. Învelișurile cu film sînt formate prin pulverizarea soluției substanței peliculogene pe comprimate în turbina de drajefiere și înlăturarea ulterioară a solven- tului. În urma acestei operații suprafața comprimatului se acoperă cu o peliculă subțire (0,05-0,22mm), masa căreia nu trebuie să depășească 3% de la masa comprimatului.

Pentru obținerea învelișului enterosolubil se folosește soluția de acetoftalat de celuloză dizolvată în solvent organic:

Acetoftalat de celuloză - 5,0g

Ulei de vaselină - 1,0g

Colorant - 0,20g

Solvent (etanol-cloroform 1:4) – până la 100 ml.

5,0g acetoftalat de celuloză se dizolvă inițial într-o cantitate mică de solvent cu colorant, apoi se adaugă 1g de ulei de vaselină și vo- lumul soluției se aduce cu solvent pînă la 100ml.

Acoperirea comprimatelor se realizează în cazanul de drajefiere. Comprimatele sînt cernute pentru înlăturarea pulberii și se cîntăresc. Apoi se încarcă în cazanul de drajefiere care se rotește lent și se umectează cu soluția de liant prin pulverizare. Apoi, în turbină se introduce un curent de aer cald pentru uscare. Operația de acope- rire se repetă pînă la obținerea unui înveliș, masa căruia alcătuieste 3% din masa comprimatului. Masa învelișului se calculează după formula:

$P_{pel} = P_1 - P/n$, în care

P_{pel} - masa învelișului, kg;

P_1 - masa comprimatelor după acoperire, kg;

P - masa comprimatelor pînă la acoperire, kg;

n - numărul de comprimate.

Verificarea calității comprimatelor - conform tabelului 17.

**Prepararea și acoperirea comprimatelor de fier redus 0,2g cu învelișuri prin comprimare
(Tabulettae Ferri reducti obductae 0,2g)**

Componenta unui comprimat fără înveliș, g

Fier redus	- 0,2000g
Glucoza	- 0,0040g
Amidon din cartofi	- 0,0160g
Zahăr	- 0,0210g
Acid stearic	- 0,0012g
Talc	- 0,0050g
Polisorbat-80	- 0,0008g

~0,25g

Componenta învelișului pentru un comprimat, g;

Ulei de vaselină	- 0,00097g
Glucoză	- 0,07000g
Amidon	- 0,06055g
Zahăr	- 0,06380g
Acid stearic	- 0,00148g
Talc	- 0,00320g

0,20g.

Descriere. Comprimate albe (sînt admise picățele izolate mici întunecate), cu diametrul 9mm, grosimea 4-4,5mm. La secționarea transversală se văd două straturi. Se administrează la copii la tratarea anemiilor.

Prepararea nucleelor:

a) pregătirea componentelor. Pulberile se cern prin sita cu diametrul ochiurilor 0,5mm. Pentru prepararea a 100 comprimate se cîntăresc 20g fier redus, 0,4g glucoza, 1,8g amidon, 2,1g zahăr, 0,12g acid stearic, 0,5g talc și se amestecă minuțios.

b) pregătirea liantului. În 2 ml apă purificată se dizolvă 0,08g polisorbat-80. Amestecul de pulberi se umectează cu soluția apoasă de polisorbat-80, se amestecă minuțios și se granulează (presează) printr-o sită cu diametrul ochiurilor 1-1,5mm. Granulele se usucă la 50°C, amestecîndu-le periodic, pînă la umiditatea 2%. Granulatul uscat se trece repetat prin aceeași sită, se pudrează și se presează nucleele comprimatelor la mașina cu excentric, diametrul matriței 6,5mm.

Acoperirea comprimatelor cu învelișuri prin comprimare constă din câteva faze de lucru:

1. Pregătirea materiilor prime;
2. Pregătirea soluției-liant;
3. Prepararea granulelor (granularea propriu-zisă);
4. Uscarea granulelor;
5. Presarea granulelor obținute pe comprimatele cu fier redus.

Pregătirea materiei prime. Pulberile se cern prin sita cu diametrul ochiurilor 0,5mm și se cântăresc în cantități (pentru 100 comprimate): 7g glucoza, 6g amidon, 6,38g zahăr, 0,15g acid stearic, 0,32g talc și se amestecă minuțios cu 0,1g ulei de vaselină.

Pregătirea liantului. Se cântărește 0,6g amidon și se fierbe mucilag de amidon 10%, care apoi se aduce la temperatura came-rei.

Granularea. Amestecul de pulberi se umectează cu mucilag de amidon 10%. Masa umectată se presează printr-o sită cu diametrul ochiurilor 1mm. Granulele obținute se usucă la 50°C pînă la conținutul de umiditate 2%, apoi se presează din nou prin aceeași sită.

La presa hidraulică în matrița cu diametrul 9mm are loc acoperirea nucleelor de fier redus cu granulatul obținut.

Comprimatele se cântăresc pentru alcătuirea bilanțului material.

Verificarea calității comprimatelor - conform tabelului 17.

Dozare. Două comprimate, eliberate de învelișuri și mărunțite se dizolvă prin agitare și încălzire pe baie de apă cu 25 ml acid sulfuric diluat. Se filtrează apoi într-un balon cotat cu capacitatea 100 ml și se completează pînă la cotă cu apă proaspăt fiartă. La 25 ml soluție obținută se adaugă 10 ml soluție acid sulfuric diluat și se titrează cu soluție permanganat de potasiu pînă la culoare roză, care nu dispare timp de 30 secunde.

1ml soluție permanganat de potasiu 0,1N corespunde 0,005585g fier, care trebuie să se conțină într-un comprimat 0,19-0,21g.

Conseravare. În condiții obișnuite.

Se alcătuieste bilanțul material, calculîndu-se randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Adnotare. Pentru acoperirea comprimatelor cu învelișuri prin drajefiere uscată se folosesc granulate diferite, dependent de scopul urmărit. În cazul mascării gustului sau mirosului neplăcut al medicamentului, poate fi folosit un înveliș cu următoarea compoziție:

Glucoza - 33,0g
Zahăr - 33,0g
Amidon - 33,0g
Stearat de calciu - 1,0g
Colorant - cantitate suficientă.

Glucoza, zahărul, amidonul și stearatul de calciu se cern prin sita cu diametrul ochiurilor 0,1mm și se amestecă conform regulilor de preparare a pulberilor. Amestecul se umectează cu mucilag de amidon 10% care conține 0,1% soluție de colorant. Ca regulă, la 100g amestec de pulberi se consumă 10-13g mucilag de amidon. Masa umectată se presează printr-o sită cu diametrul ochiurilor 0,1mm, se usucă la 40-50°C pînă la o umiditate optimă (2%), apoi din nou se trece prin aceeași sită. Granulatul obținut este folosit la acoperirea comprimatelor.

La început se determină masa comprimatelor cu precizie de 0,01g. Apoi se cîntărește cantitatea de granulată echivalentă cu masa unui comprimat, care se divizează în două doze egale.

La prima etapă - în matrița preseii hidraulice se introduce prima doză de granulată, care va forma în matriță stratul de jos al învelișului. La etapa a doua - în centrul granulatului din matriță se plasează un nucleu de comprimat. La etapa a treia - se comprimă ușor, apoi la a patra etapă - peste nucleu se introduce a doua doză de înveliș, după care urmează comprimarea propriu-zisă.

Suprafețele planelor trebuie să fie concave.

Preparatul finit și ambalat corespunzător împreună cu darea de seamă se prezintă pentru verificare.

Lucrarea de laborator nr. 21

Tema: Comprimate friabile.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare și controlul calității comprimatelor friabile.

Întrebări teoretice:

1. Comprimate friabile. Definiție.
2. Prepararea comprimatelor friabile. Particularități.
3. Substanțe auxiliare folosite la prepararea comprimatelor friabile.
4. Utilajul și aparate folosite la prepararea comprimatelor friabile.
5. Perspectivele comprimatelor friabile.

Bloc informativ

Comprimatele friabile sînt comprimate obținute fără presare, prin modelarea unei mase umede, în forme speciale și uscare ulterioară. Adeziunea particulelor în comprimatele friabile are loc în exclusivitate din contul alipirii la uscare, deoarece au o rezistență mecanică redusă. Comprimatele friabile se obțin în cazul cînd aplicarea presiunii este inadmisibilă sau nu este dorită. Aceasta poate avea loc:

a) cînd doza de substanță medicamentoasă este foarte mică, iar adăugarea unor cantități considerabile de substanțe auxiliare nu este motivată;

b) din motive de securitate. Ex., comprimatele cu nitroglicerina se prepară friabile, întrucît sub acțiunea presiunii nitroglicerina poate exploda;

c) pentru a prepara comprimate rapid și ușor solubile în apă.

Prepararea comprimatelor friabile constă în amestecarea substanței medicamentoase cu zahăr, lactoză sau glucoza în anumite proporții. Pulberea sau amestecul de pulberi se umectează cu etanol, apă sau alți lianți, prefăcîndu-le într-o pastă umectată care posedă proprietatea de presurare. Forma se compune din doua plăci, una cu matrițe-orificii, alta cu ponsoane, despărțite de o membrană dozatoare. Amestecul umectat se tasează pe suprafața plăcii cu matrițe, pînă cînd pulberea umectată umple matrițele goale. Placa încărcată cu pulbere se scoate de pe placa cu ponsoane, se înlătură membrana dozatoare. Comprimatele friabile încă umede sunt expulzate din placa cu matrițe cu ajutorul plăcii cu ponsoane într-un strat subțire pe o foaie de hîrtie. Comprimatele se usucă la temperatura ce nu depășește +40°C.

Comprimatele friabile rămîn a fi perspective la prepararea picătu-

rilor oftalmice și a soluțiilor injectabile.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

Preparați:

1. 105 comprimate de riboflavină 0,001g cu acid ascorbic 0,1g.
2. 105 comprimate cu sulfat de zinc.
3. Controlul calității comprimatelor friabile.
4. Alcătuiți bilanțul material, calculați randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Comprimate friabile cu riboflavină 0,001g și acid ascorbic 0,1g (Tabletæ friabilæ Riboflavini 0,001 cum Acidi ascorbinici 0,1g)

Compoziție:

Riboflavină	- 0,001g
Acid ascorbic	- 0,1g.

Descriere. Comprimate albe sau cu nuanță gălbuie.

Preparare. Riboflavina și acidul ascorbic se amestecă minuțios într-un mojar steril cu ajutorul unei pelicule din PVC, conform regulilor de preparare a pulberilor. Amestecul de pulberi se umectează cu etanol 50% (0,02 ml pentru 0,15g amestec). Pulberea umectată se trece pe placa cu matrițe și se tasează în matrițele goale. După umplerea matrițelor, membrana dozatoare se înlătură, apoi cu ajutorul plăcii cu ponoane, prin apăsare, comprimatele sunt expulzate din matrițe și uscate la 30-40°C timp de două ore.

Masa medie și uniformitatea masei sunt determinate conform tabelului 17.

Dezagregarea se determină prin adăugarea unui comprimat într-o eprubetă cu 10 ml apă purificată încălzită la 37°C. Comprimatele trebuie să se dezagrege în cel mult 15 minute. După dizolvarea comprimatului soluția devine galben-verzuie în lumina transparentă, iar în cea reflectată prezintă o fluorescență verde-gălbuie, care dispăre la adăugarea acizilor minerali sau hidroxizilor alcalini.

Dozare. Proba exactă de pulbere rezultată din pulverizarea comprimatelor, ce conțin aproximativ 0,001g riboflavină, se dizolvă la încălzire pe baie de apă în 350 ml apă acidulată cu 1 ml acid acetic glacial. După răcire soluția se diluează până la 500 ml, se amestecă și se filtrează. La 10 ml de această soluție într-un balon cotat, se adaugă 1,6 ml acetat de sodiu 0,1mol și se completează cu apă la 50

ml. Se citește absorbanta soluției la spectrofotometru la lungimea de undă de 267 nm în cuva de 1cm, față de un martor preparat din re-acive luate în aceleași cantități.

Cantitatea de riboflavina într-un comprimat se calculează conform formulei:

$$X = A \times 25 \times b / 850 \times a, \text{ în care}$$

A - absorbanta soluției;

a - proba în g;

b – masa medie a unui comprimat, g;

850 – coeficient de extincție E 1%/1cm a riboflavinei pure la lungimea de undă 267 nm.

Conținutul de riboflavină trebuie să constituie 0,001g. Conform rezultatelor dozării riboflavinei în comprimatele friabile se alcătuieste bilanțul material, calculându-se randamentul, consumul tehnologic și coeficientul de consum.

Conservare. În recipiente bine închise, la loc ferit de lumină.

Întrebuințări. La prepararea picăturilor oftalmice prin dizolvare în apă purificată proaspăt fiartă și răcită pînă la 37°C.

Comprimate friabile cu sulfat de Zinc 0,0003g **(Tabletæ friabilæ Zinci sulfatis 0,0003g)**

Compoziție: Sulfat de zinc - 0,0005g

Zahăr - 0,027g.

Descriere. Comprimate de culoare albă.

Preparare. Lactoza și sulfatul de zinc se amestecă minuțios într-un mojar steril conform regulilor de preparare a pulberilor. Amestecul se umectează cu etanol 50% (0,02 ml pentru 0,15g amestec). Se trece pe placa cu matrițe și se tasează minuțios. Cu ajutorul plăcii cu ponsoane comprimatele se expulzează din matrițe și se usucă la 40-50°C.

După standardizare, comprimatele se ambalează și se sterilizează la 100°C timp de 1,5 ore.

Verificarea calității - conform tabelului 17.

Dozarea sulfatului de zinc se efectuează prin metoda trilonometrică în mediu bazic. Conținutul de sulfat de zinc într-un comprimat trebuie să fie 0,00028 - 0,00052g. Bilanțul material se alcătuieste după conținutul de sulfat de zinc.

Pentru determinarea dezagregării pe o sticlă de ceas se toarnă 0,05 ml soluție izotonică de clorura de sodiu, încălzită la 40°C. În ea

se adaugă un comprimat de sulfat de zinc. La o agitare ușoară com-primatul trebuie să se dizolve timp de 2-3 secunde.

Conservare. În recipiente bine închise. Lista B.

Întrebuințări. La prepararea picăturilor oftalmice. Prepararea lor ce-re condiții aseptice.

PARTEA III

Lucrarea de laborator Nr. 22

Tema: Soluții injectabile în fiole. Generalități.

Scopul lucrării: Însușirea principiilor teoretice și practice de preparare a soluțiilor injectabile în fiole.

Întrebări teoretice

1. Soluții injectabile în fiole. Definiție, generalități.
2. Puritytea încăperilor la producerea soluțiilor injectabile în fiole.
3. Utilajul folosit la prepararea soluțiilor injectabile în fiole.
4. Metode de sterilizare a soluțiilor injectabile în fiole.
5. Controlul calității soluțiilor injectabile în fiole.

Bloc informativ

Preparatele injectabile sînt soluții, suspensii, emulsii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire; sînt repartizate în fiole sau în flacoane destinate administrării parenterale cu ajutorul seringii (FRX, p.510).

Seringa este un instrument medical folosit pentru a introduce sau pentru a scoate din organism un lichid, pentru a lua probe de sînge etc. Modele rudimentare de seringă au apărut încă din secolul al XVI-lea, dar istoria medicinei creditează doi doctori pentru marea descoperire, făcută în 1853: francezul Charles Gabriel Pavaz și scoțianul Alexander Wood. Cei doi au întrebuițat seringă vreme îndelungată pentru injectarea de morfină. Dar prima seringă, așa cum o cunoaștem noi astăzi, a apărut la jumătatea secolului al XIX-lea. Cu timpul seringile s-au perfecționat, fiind confecționate din: -metal, -sticlă, -material plastic, permițînd sterilizarea lor prin diverse metode (autoclavare, fierbere, radiații). Actualmente se folosesc doar seringi din material plastic, de unică folosință, nemai permițîndu-se refolosirea lor. Acestea se livrează sterilizate, înfoliate, cu sau fără ace alăturate. Calibrul lor variază, în funcție de volumul care trebuie administrat, existînd astfel seringi de 1ml (insulină), 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml. Seringa este compusa din: - corp cu pereți transparenți cu gradăție exactă și bine delimitată; - ambou conic, situat central, aproximativ 6mm diametru la baza, lungime ~10cm; - piston etanșat perfect cu corpul seringii.

Cea mai modernă formă de livrare și stocare a soluțiilor injectabile rămîne a fi cea în fiole, care garantează sterilitatea lor. Primele studii legate de eficacitatea stocării dozelor unice de soluție injectabilă în

recipiente din sticlă – prototipul fiolelor de astăzi, au fost realizate în secolul XVIII.

Nomenclatura soluțiilor injectabile este impunătoare, iar numărul de fiole poate fi exprimat în miliarde.

Soluțiile injectabile posedă un șir de **avantaje**:

- acțiune rapidă și deplină, fiind administrate intravascular biodisponibilitatea este practic egală cu 100%;
- face posibilă administrarea medicamentelor care prin administrare pe cale orală sînt inactivate sau dau naștere la efecte secundare;
- exactitatea dozării;
- pot fi rapid administrate persoanelor în stare de inconștiență și în cazuri de urgențe.

Printre **dezavantajele** soluțiilor injectabile se pot menționa:

- lezarea țesuturilor în momentul injectării însoțită de durere;
- necesitatea personalului calificat pentru administrare;
- tehnici dificile de preparare;
- posibilitatea apariției reacțiilor adverse.

Prepararea soluțiilor injectabile în fiole are particularități specifice dictate în special, de cerințele înaintate față de calitatea lor (să nu conțină particule în suspensie, impurități chimice și microbiologice; să fie tolerabile și deci acceptate de pacienți; să fie stabile; să fie sterile, apirogene). Fluxul tehnologic (încăperi, utilaj tehnologic, materii prime și ambalaje, sistem de ventilare și transport, personal) trebuie să asigure îndeplinirea strictă a acestor cerințe.

Substanțele active și vehiculele folosite la prepararea medicamentelor injectabile trebuie să fie dintre cele mai pure. Aceste condiții se referă la proprietăți fizice, puritatea chimică și puritatea microbiologică. Stabilitatea chimică este necesară la marea majoritate a substanțelor deoarece soluțiile injectabile trebuie supuse sterilizării cînd vitezele de reacție sînt mult accelerate. Vehiculele întrebuintate frecvent la prepararea soluțiilor injectabile în fiole sînt apa pentru injecții și uleiurile vegetale. În cazuri mai rare se folosesc amestecuri de apă, alcool și glicerol, pentru cazurile speciale se folosesc solvenți organici anhidri, ca etilen și propilenglicol, polietilenglicoli etc.

Fabricarea formelor farmaceutice parenterale se efectuează în spații special amenajate, divizate în compartimente corespunzătoare fiecărei faze a procesului tehnologic și destinate numai acestor forme sterile.

Prin spații de producție se înțelege un ansamblu de clădiri și încăperi, astfel concepute pentru a avea zone de stocaj fără risc de confuzie, zone de producție fără încrucișări, realizate cu materiale rezistente la șocuri mecanice și termice, instalații și utilaje, o climatizare și o ventilație care să asigure: o protecție a întregului conținut steril în cursul fabricării; o protecție la riscul de contaminare încrucișată între produsele fabricate în aceeași clădire, încăpere; o protecție a farmacistului care manipulează substanțele; confortul farmaciștilor în ceea ce privește temperatura aerului, umiditatea relativă optimă și nivelul sonor.

În general, spațiile de producție pentru preparatele sterile trebuie să prezinte câteva compartimente distincte: - pentru curățirea recipientelor, pentru fabricarea propriu-zisă, un compartiment aseptice, altul pentru carantină și altele pentru operațiile finale de ambalare, depozitare și expediție.

Spațiile adecvate pentru operațiile preliminare care se efectuează lângă spațiul steril corespund unor clase pentru spații curate, destinate preparării produselor sterile, conform regulilor GMP (tabelul 20).

Normele purității aerului pentru fabricarea produselor sterile conform GMP
Tabelul 20

Clasa	Număr maxim de particule admis/m ³ de mărime egală sau superioară		Număr maxim microorganisme	schimbare aer/oră
	La 0,5 μm	5,0 μm și mai mult		
1~A	≤3500	0	<1	Flux vertical 0,3 m/s
2~B	≤3500	0	5	5-20
3~C	≤350000	2000	100	5-20
4~D	≤350000 0	20000	500	5-20

Clasa A de puritate se realizează prin instalarea în încăperile de clasa B a unor „camere curate” alimentate cu flux de aer laminar steril (viteza 27,5 m/min)(bloc aseptice, boxe sterile). În încăperile din clasa A de puritate se execută cele mai importante operații tehnolo-

gice: recepția fiolelor și flacoanelor sterile, dopurilor de cauciuc, ca-pacelor, divizarea soluției sterile, condiționarea pulberilor sterile în flacoane, închiderea flacoanelor cu dopuri, asamblarea filtrelor, pre-levarea probelor.

Clasa B de puritate corespunde camerelor destinate descăării flacoanelor, dopurilor, căpăceleur, casetelor, filtrării sterile și divizării soluțiilor injectabile, cu utilaj pentru închiderea flacoanelor cu dopuri și căpăcele, uscarea, condiționarea pulberilor sterile în flacoane, coridor curat, un al doilea lavuar și un al doilea vestiar.

Clasa C de puritate corespunde încăperilor pentru spălarea flacoanelor, dopurilor, căpăceleur, casetelor și pregătire pentru sterilizare, pentru filtrarea prealabilă a soluțiilor, păstrarea pulberilor "En gros", prelevarea probelor, pregătirea filtrelor sterilizante și laboratorului.

Clasa B și C de puritate se asigură prin procedee tehnologice și sanitare, ventilare sterilă forțată, purificatori de aer recirculari, schimbare sporită de aer, prelucrare specială a încăperilor și pregătirea personalului.

Clasa D de puritate corespunde încăperilor obișnuite, în care nici un parametru de puritate nu este normat.

Accesul în încăperile "curate" se face printr-un sas cu jeturi de aer steril, personalul fiind echipat cu haine sterile, confecționate din țesături cu grad redus de desprindere a scamelor. Setul de echipament include un costum tip combinezon cu bonetă, mască de protecție cu ochelari, bahile pentru picioare, mănuși de cauciuc sterile.

Prepararea soluțiilor injectabile în fiole în condițiile de uzină se face în mai multe etape: pregătirea recipientelor, prepararea soluției, umplerea și închiderea, sterilizarea, etichetarea și ambalarea.

Recipientele pot fi considerate ca o parte integrantă a formulării unui preparat injectabil deoarece nu există nici un recipient complet insolubil sau care să nu afecteze conținutul. De aceea, alegerea recipientelor pentru soluții injectabile se bazează pe cunoașterea materialului din care acestea sînt confecționate independent de caracterele soluției și a tratamentelor la care aceasta va fi supusă pentru asigurarea sterilității. Recipientele folosite pentru medicamentele injectabile sînt fiolele și flacoanele de diferite tipuri.

În funcție de rezistența hidrolitică pe care o prezintă sticla este clasificată în patru grupe (Ph.Eur.): tip I – sticlă neutră sau sticla borosilicat, cu rezistență hidrolitică înaltă; tip II – sticla silico-sodico-calcică, tratată la suprafață, cu rezistență hidrolitică înaltă; tip III - sticla silico-sodico-calcică obișnuită, cu rezistență hidrolitică

moderată; tip IV - sticla silico-sodico-calcică obișnuită, cu rezistență hidrolitică joasă.

Pentru medicamentele parenterale se pot utiliza numai primele trei tipuri de sticlă, dar diferențiat, de la o formă farmaceutică la alta:

- pentru fiole și pentru flacoane de perfuzii, care pot fi recuperate și sterilizate prin autoclavare de mai multe ori – sticlă neutră sau borosilicat de tipul I, care nu cedează ioni în soluțiile apoase (ex.:sticla Pyrex);

- pentru flacoane de perfuzii care nu sunt destinate a fi recuperate, se recomandă sticla tratată la suprafață sau sticla sodo-calcică neutralizată, numită de tipul II;

- sticla sodo-calcică de tipul III, cu rezistență hidrolitică moderată este utilizată numai pentru divizarea și condiționarea pulberilor sterile, cât și pentru soluțiile injectabile uleioase.

Materialul cel mai folosit pentru recipientele destinate preparatelor parenterale este sticla. Se mai pot folosi și polimeri plastici.

Spre deosebire de celelalte preparate lichide, soluțiile sau suspensiile injectabile se prepară la volum și nu la greutate, avînd în vedere că ele se administrează cu seringă, măsurate la volum.

Substanțele medicamentoase se cîntăresc, se dizolvă sau se dispersează la rece sau la cald, odată cu substanțele auxiliare, stabilizanți, conservanți izotonizați în solvenul indicat și se completează la volumul prescris (g/v). Soluția obținută cu o cantitate mai mică din vehiculul prescris se aduce la pH-ul necesar, se izotonizează și apoi se completează la volumul cerut cu restul de vehicul.

Separarea impurităților mecanice din soluții se face prin filtrare. Filtrarea se face prin hîrtie de filtru, prin vată și hîrtie de filtru, prin filtre poroase de porțelan sau de sticlă. La filtrarea unor cantități neînsemnate de soluție injectabilă se folosește filtrul cu vid, filtrul “ciupercă”, cu strat filtrant combinat format din diferite materiale: mătasă, capron, pînză, belting, hîrtie de filtru etc.

Soluțiile uleioase se filtrează la cald prin hîrtie de filtru.

Pentru umplerea fiolelor în industrie se utilizează dispozitive construite pe principiul de funcționare a seringii, dispozitive de umplere cu ajutorul vidului, mașini automate de umplere care măsoară exact cantitatea de lichid în fiecare fiolă. Ele pot fi prevăzute cu dispozitive de încălzire pentru lichidele vîscoase, de agitare pentru suspensii, de spălare a capilarului fiolei, atunci cînd soluția aderă la el, de introducerea unui gaz inert. Închiderea fiolelor prin topirea capilarului se face automat.

Sterilizarea este operația prin care se distrug sau se înlătură mi-

croorganismele și sporii lor din preparatele medicamentoase, substanțele medicamentoase, excipienți și diverse materiale.

Soluțiile injectabile cu substanțe active termolabile se sterilizează prin filtrare. Soluțiile apoase care nu pot fi sterilizate în recipientul final se prepară în condiții aseptice și pot conține un conservant antimicrobian.

După sterilizare toate fiolele trec testul de verificare a calității sudării și în toate fiolele se verifică lipsa particulelor în suspensie. Controlul se efectuează într-o sală întunecată, special amenajată cu multe aparate, în care fiecare fiolă se privește cu ochiul liber pe fondal negru sau/și alb, în lumina reflectorizată a unui bec electric mat de 60 wați, situat în partea de sus a aparatului.

Spălarea riguroasă a tuburilor de sticlă și a fiolelor influențează direct rebutul soluțiilor infiolate după conținutul de particule în suspensie. Un rol nu mai puțin important îl are și calitatea sticlei fiolelor, de care depinde stabilitatea soluțiilor injectabile. În industrie se folosesc fiole confecționate din sticlă de marca SN-3, SN-2, SN-1 și AB-1 (pentru soluții neapoase).

Controlul preparatelor injectabile urmărește verificarea calității materiilor prime, verificarea unor operații ale procesului tehnologic și controlul produsului finit. Controlul produsului finit include: aspectul, sterilitate, dozare, pH, uniformitate volum (uniformitate masă – pentru pulberi sterile), impurități pirogene, particule în suspensie.

Schema de producție a soluțiilor injectabile în fiole

Tablul 21

Etapile și operațiile procesului tehnologic	Descrierea acțiunii	Materiale necesare	Condiții de calitate și control
1	2	3	4
Pregătirea fiolelor pentru umplere	Se taie prin efectuarea a două operații –aplicarea unei striații pe suprafața exterioară a capilarelor și ruperea lui în locul striat.	Disc rotitor pentru tăierea capilarelor fiolei.	Vizual uniformitatea tăieturii. Cu ajutorul șablonului se determină lungimea totală a fiolelor (acceptarea limitelor $\pm 1\text{mm}$).

Spălare: -externă	Se aranjează într-o casetă perforată și se spală la exterior cu apă (temperatura 50-60°C) sub presiune cu ajutorul dușului.	Casetă metalică; aparat pentru spălarea fiolelor.	
-internă	Fiolele cu volum mic se spală cu vid, cele mari-cu seringă, cu apă demineralizată și clătire cu apă distilată.	Aparat cu vid de laborator pentru spălarea fiolelor, cristalizoare, seringi.	Lipsa particulelor în suspensie.
Uscarea și sterilizarea	Uscarea se efectuează la temperatura 120-130°C-20 minute, sterilizarea la 180°C timp de 20 min (sau 200°C-15 minute).	Dulap de uscare (sterilizare); ceașca Petri; pahare chimice de 25-30 și 250 ml; hîrtie de pergament (25 × 25 cm).	
Analiza sticlei fiolelor : stabilitatea chimică și termică	Fiolele se umplu cu apă distilată proaspătă (pH- 5,0-7,0) se sudează și se sterilizează la temperatura de 120°C-30 minute.	Arzător cu gaz; autoclavă; potențiomtru.	pH-ul după sterilizare nu trebuie sa varieze pentru sticla de marca: NS-3 cu - 0,9; NS-1-1,3 ; AB-1-4,5. Fiolele sunt stabile termic dacă 98% dintre ele au rămas întacte.
Prezența tensiunilor remanente în	Pe ecranul polariscopului, prin sticla	Polariscop	Culoarea fundalului trebuie să fie uniformă.

sticlă	fiolei se verifică intensitatea culorii fundalului.		
Prepararea soluției injectabile	Se prepară în condiții aseptice într-o încăpere special amenajată sau într-o boxă.	Bloc aseptice, Boxă.	
Alcătuirea prescripției de lucru	Se face în baza DAN. Substanța medicamentoasă se cântărește în grame, vehiculul în ml.	Monografiile farmaceutice. Problema de instruire nr.1.	
Pregătirea solventului	Apa pentru injecții se folosește proaspătă (nu mai mult de 24 ore). Este rațional de a prelucra apa pentru injecții cu gaz inert sau CO ₂ la prepararea soluțiilor ușor oxidabile, saturarea cu azot sau alt gaz inert la soluțiile sensibile la bioxid de carbon. Uleiurile preliminar se sterilizează.		Apa pentru injecții trebuie să corespundă tuturor cerințelor, înaintate de F.R. sau Ph. Eur., să fie apirogenă. Indicele de aciditate al uleiurilor nu trebuie să fie mai mare de 2,5.

Pregătirea substanței medicamentoase	Dacă substanța medicamentoasă nu corespunde cerințelor, soluția preparată se supune unei purificări speciale.		Substanțele medicamentoase trebuie să corespundă calității „Pentru injecții”. Clorura de calciu, sulfatul de magneziu, cofein-benzoatul de sodiu, hexametilen-tetramina, glucoza, calciu gluconat și altele trebuie să fie de calitate „pentru injecții”.
Preparare soluție	Cantitatea calculată de substanță medicamentoasă se introduce într-un balon cotate steril, se dizolvă într-o parte de solvent, se aduce cu vehicul la cotă. Dacă regulamentul prevede, se adaugă stabilizatori.	Baloane cotate la 25-50 ml, cilindri, pahare.	
Controlul concentrației și pH-ului soluției	Conform prevederilor MF sau DAN. Corecția concentrației soluției se face în baza regulii amestecării.	Refractometru. Problemele pentru instruire 4 și 5	Conținutul substanței active în soluție nu trebuie să depășească limita $\pm 3\%$ (dacă nu sînt alte indicații).
Filtrarea soluției	Soluțiile injectabile apoase (cantități neînsemna		Lipsa particulelor în suspensie.

	-te) se filtrează prin filtre hîrtie, de sticlă.		
Umplerea fiolelor cu soluție: metoda umplerii sub vid	În vasul de sticlă steril (sau cristalizator) se toarnă soluția filtrată. Fiolele (de 1 sau 2 ml), aranjate în casete, sunt introduse deasupra paharului astfel încît capilarele să fie cufundate în soluție la aceeași adîncime. Se creează vidul necesar. După umplere, fiolele se întorc cu capilarele în sus și se creează iar vid. Surplusul soluției din capilare se înlătură.	Aparatul cu vid de laborator pentru umplerea fiolelor; pahar chimic steril sau cristalizator cu volumul de 50 ml.	Pentru asigurarea dozării exacte a soluției este necesar de a urmări atent indicațiile vacuummetrului.
Umplerea cu seringă	Soluția se toarnă în fiolă cu acul seringii. Vîrful acului trebuie introdus ceva mai jos de gîtul fiolei, de altfel soluția nu va putea nimeri în fiolă	Seringi cu ac	În capilar nu trebuie să fie picături care la sudare va arde.

	și va murdări capilarul		
Sudarea fiolelor: -prin topirea vârfului capilarului	Capătul capilarului se introduce în flacăra arzătorului și se topește rotindu-l continuu în jurul axei sale până la topire completă.	Arzător cu gaze unit cu un compresor de aer.	Lipsa unor deformări, bule la capătul capilarului sau carbonificarea lui.
-prin întinderea capilarului	Capilarul se introduce în partea de sus a flăcării arzătorului și se încălzește rotind fiola până la înmuierea sticlei. Când sticla devine plastică, cu o pensetă se întinde capilarul fiolei.		Capilarul rămîne ascuțit.
Sterilizarea fiolelor cu soluția lor	Cu vapori saturați la presiune $0,11 \pm 0,02$ MPa și temperatura ($120 \pm 2^\circ\text{C}$). Durata sterilizării 8-15 minute conform MF.	Sterilizator cu aburi (autoclava).	Sterilitate, apirogenitate, Lipsa florei microbiene.
Controlul calității sudării	1.Fiolele fie-rbinți după sterilizare se cufundă în soluție rece de albastru de metilen	Vas de sticlă, sterilizator; soluție de albastru de metilen 0,01%, soluție de săpun.	Fiolele colorate se rebutează.

	<p>sau soluție de săpun (pentru soluții uleioase).</p> <p>2. Fiolele sudate așezate în casete, se aranjează cu capilarul în sus, în aparatul cu vid. Se creează vidul, astfel soluția din fiolele prost sudate se va prelinge pe capilar.</p>		<p>Fiolele goale se rebutează, iar soluția se supune regenerării.</p>
Etichetare și ambalare	<p>Pe fiecare fiolă se imprimă (se lipește) o etichetă cu denumirea soluției, concentrația și volum. Ambalare - în cutii de carton sau PVC.</p>	<p>Cutii de carton cu cuzinet gofrat, etichete.</p>	<p>Pe etichetă se indică: (numele studentului, grupa) ; denumirea preparatului în limba română și latină, concentrația, volumul, numărul seriei, data fabricării..</p>

Controlul calității soluțiilor injectabile în fiole

Tabelul 22

Operația	Descrierea acțiunii	Aparate și utilaje	Control
1	2	3	4
Lipsa particulelor în suspensie	Toate fiolele 100% sînt privite pe un fundal negru sau alb.	Bec electric de 60 wt cu reflector; ecran negru și alb	În soluție nu trebuie să fie particule în suspensie, care se observă cu ochiul liber.
Dozare substanțe active	Se efectuează conform indicațiilor MF.	Seringi de 1, 2, 5 ml; cilindre de 50 și 100 ml.	Conținutul substanței active nu trebuie să depășească $\pm 3\%$ dacă nu sînt alte indicații în DAN.
Uniformitatea volumului	Se verifică pe zece fiole cu o seringă calibrată. Determinarea volumului se face la temperatura $20 \pm 2^\circ\text{C}$.	F.R.X, p.513. Potențiomtru.	Excesul volumului de lichid injectabil adăugat trebuie să asigure extragerea volumului declarat.
pH-ul	Se determină potențiomtric.	F.R.X, p.512.	Trebuie să fie în limitele indicate în MF sau DAN.
Culoare	Se determină prin comparare cu etaloane.		Să nu depășească etalonul, indicat în MF sau DAN.
Sterilitate	Prin însămînțare pe medii nutritive în condiții sterile și se menține în termostat.		Lipsa florei microbiene.
Apirogenitate	Soluția se administrează în vena auriculară a 3 iepuri de muscă (10ml la 1kg masă) și se măsoară temperatura de 3 ori cu pauză de o oră.		Soluția este apirogenă, dacă sa observat o ridicare a temperaturii nu mai mare de $0,6^\circ\text{C}$ și în sumă la toți cei 3 iepuri nu depășește $1,4^\circ\text{C}$.

Adnotare: Sterilitatea și apirogenitatea se determină în laboratorul

bacteriologic.

Probleme pentru instruire

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru prepararea a 250ml soluție injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu 20%.

2. Alcătuiți prescripția de lucru pentru prepararea 500ml soluție injectabilă de glucoza 40%.

3. Alcătuiți prescripția de lucru pentru obținerea 20 fiole cu soluție injectabilă de camfor câte 1ml.

4. A fost preparată 250ml soluție injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu. Analiza a demonstrat că soluția conține 21% substanță activă în loc de 20%. Câtă apă trebuie de adăugat pentru a aduce soluția la normă?

5. S-au preparat 250ml soluție injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu. Analiza a demonstrat că soluția conține 19% preparat. Cît cafeină și benzoat de sodiu trebuie adăugat pentru a obține soluție de 20%?

6. Determinați valoarea vidului pentru umplerea fiolelor de 1ml.

7. Calculați valoarea vidului necesar umplerii fiolelor de 1 ml câte 1,1ml, dacă la valoarea vidului de 400mm Hg (0,53 MPa) fiola plină cântărește 2,02g, la 600mm Hg (0,8 MPa) - 2,32g, iar fiola goală (fără soluție) cântărește - 1,12g.

8. În procesul de verificare a stabilității termice din 100 fiole, 24 fiole sunt fisurate. Cum se explică fenomenul și cum poate fi înlăturat?

9. În ce cazuri în procesul preparării soluțiilor injectabile se utilizează cărbunele activat și în ce cantități? Cum este pregătit?

10. O parte de fiolele unei serii de soluție injectabilă de glucoza 25% în fiole conține o soluție transparentă, altă parte – o soluție cu nuanță gălbuie. În unele fiole se observă particule în suspensie, fulgi negri de mărime și formă diferită. Prin ce se explică fenomenele și cum pot fi evitate?

Model de rezolvare

1. Compoziție (FRX, p.516):

Cafeină și benzoat de sodiu	- 200g
Soluție hidroxid de sodiu 0,1 N	- q.s.
Apă pentru injecții pînă la	- 1000ml.

Pentru obținerea 250ml de soluție de cafeină și benzoat de sodiu 20% se ia:

$$1000\text{-----} 200\text{g}$$

$$250\text{-----}X \quad X = (250 \times 200) / 1000 = 50\text{g.}$$

Soluție hidroxid de sodiu 0,1 H:

$$1000\text{-----} 4$$

$$250\text{-----} X \quad X = (250 \times 4) / 1000 = 1\text{ml.}$$

Dacă sunt baloane cotate, volumul soluției se aduce cu apă la cotă. În lipsa vaselor cotate se calculează volumul exact de apă, folosindu-se coeficientul de mărire a volumului. Coeficientul de mărire a volumului pentru cafeina și benzoatul de sodiu este egal cu 0,65 ml/g (anexa 3), deci la dizolvarea 1g de cafeină și benzoat de sodiu volumul crește cu 0,65ml, iar la dizolvarea a 50g, volumul crește cu X ml.

$$1\text{-----} 0,65$$

$$50\text{-----} X \quad X = (0,65 \times 50) / 1 = 32,5\text{ml.}$$

Volumul de apă se determină prin diferența:

$$250 - 32,5 = 217,5 \text{ ml.}$$

Prescripția de lucru este:

Cafeină și benzoat de sodiu	- 50g
Soluția de hidroxid de sodiu 0,1N	- q.s.
Apă pentru injecții pînă la	- 250ml
(Apă pentru injecții în lipsa vaselor cotate	- 217,5 ml.)

2. Compoziție(FRX, p.528):

Glucoză anhidră	- 400g
Soluție de acid clorhidric 0,1N pînă la pH-ul 3,0-4,0	
Clorură de sodiu	-0,26g
Apă pentru injecții pînă la	-1000 ml

În lipsa glucozei de calitate "pentru injecții" soluția se prepară cu concentrația mai mare cu 0,5%-1%. Pentru a obține 500ml soluție de 41% glucoză anhidră trebuie luat:

$$410\text{-----}1000$$

$$X\text{-----} 500 \quad X = 205\text{g.}$$

Substanța activă standard trebuie să fie monohidratul de glucoză, care conține circa 10% apă de cristalizare. Cantitatea de glucoză cu apa de cristalizare se calculează după formula:

$$X = (a \times 100) / (100 - b) = (205 \times 100) / (100 - 10) = 228g, \text{ în care:}$$

a - cantitatea de glucoză anhidră, g;

b - conținutul apei în preparat (ex.10%).

Pentru stabilizarea soluției de glucoză 40% se adaugă 0,26g clorură de sodiu și 5 ml soluție acid clorhidric 0,1N (densitate 1,038-1,039) la fiecare litru de soluție.

Pentru distrugerea substanțelor pirogene clorura de sodiu se trece într-o ceașcă Petri (grosimea stratului pulberii nu depășește 6-7cm) și se încălzește în dulapul de uscare la 180°C timp de 2 ore. Se utilizează în următoarele 24 ore. Pentru comoditate se prepară soluția-stoc sterilă de stabilizator, conform prescripției:

Clorură de sodiu 5,2g

Acid clorhidric diluat (8,3%) 4,4 ml

Apă pentru injecții pînă la 1000ml.

Stabilizatorul pentru glucoză se adaugă în cantitate de 5% din volumul total al soluției de glucoză indiferent de concentrația ei.

La 500 ml soluție glucoză trebuie adăugat stabilizator:

5 ----- 100

X----- 500 $X = (5 \times 500) / 100 = 25ml.$

Dacă soluția se prepară în balon cotat, se aduce cu apă pentru injecții pînă la cotă.

În lipsa baloanelor cotate volumul de apă se calculează în baza coeficientului de mărire a volumului sau prin transformarea unităților de volum a soluției în unități de masă. Coeficientul de mărire a volumului pentru glucoză hidrică este egal cu 0,69 ml/g (anexa 3). La dizolvarea a 228g glucoză, volumul soluției se va mări cu X ml:

1 ----- 0,69

228 ----- X $X = (228 \times 0,69) / 1 = 157 ml.$

Volumul de apă se determină:

$$500 - 157 = 343 ml.$$

Densitatea soluției de glucoză 40% este 1,1498 g/ml(anexa 4).

Masa a 500 ml soluție glucoză 40% este:

$$500 \times 1,1498 = 575g.$$

Volumul necesar de apă se determină din diferența:

$$575 - 228 = 347ml.$$

Prescripția de lucru:

Glucoza (cu conținut de apă 10%)	228g
Stabilizator	25 ml
Apă pentru injecții pînă la	500 ml
(Apă pentru injecții în lipsa vaselor cotate	347 ml).

3. Compoziție:

Camfor 200g
 Ulei de piersic pînă la 1000ml.

Pentru 20 fiole a cîte 1ml, soluție de camfor în ulei se prepară:

$$V = 20 \times 1,15 = 23 \text{ ml.}$$

În unități de masă:

$$m = 23 \times 0,926 = 20,29 \text{ g.}$$

Camfor trebuie: 20----- 92,6

X----- 20,29

$$X = (20 \times 20,29) / 92,6 = 4,38 \text{g.}$$

Ulei de piersic trebuie:

$$20,29 - 4,38 = 15,91 \text{g.}$$

Prescripția de lucru este:

Camfor 4,38 g

Ulei de piersic 15,91g.

4. Calcule conform regulii amestecării:

$$\begin{array}{ccc} 21 & & 20 \\ & \diagdown & / \\ & 20 & \\ & / & \diagdown \\ 0 & & 1 \end{array} \quad \begin{array}{l} 20 \text{-----} 1 \\ 250 \text{-----} X \\ X = (250 \times 1) / 20 = 12,5 \text{ml.} \end{array}$$

Calcule conform formulei:

$$X = V(C-B) / B = 250 (21-20) / 20 = 12,5 \text{ ml,}$$

în care:

X - cantitatea de apă, necesară diluării, ml;

V- volumul soluției preparate, ml;

B - concentrația cerută, % masă-volum;

C - concentrația faptică a soluției, % masă-volum.

5. Calcule conform formulei:

$$X = V \times (B-C) / 100 \times (p-B) = 250 \times (20-19) / 100 \times (1,073 - 20) = 2,86 \text{g.}$$

În care:

X - cantitatea de cafeină și benzoat de sodiu care trebuie adăugată (substanța uscată), g;

V - volumul soluției preparate, ml;
 B - concentrația cerută a soluției, % masă-volum;
 C - concentrația faptică a soluției, % masă-volum;
 ρ - densitatea soluției, g/ml.

6. Valoarea vidului care asigură umplerea fiolelor cu volum fix de soluție se determină cu o singură fiolă. În aparatul cu vid pentru umplerea fiolelor se introduce un pahar cu apă, acoperit cu un disc perforat (casetă), în care se pune o fiolă tarată. Unind aparatul la pompa cu vid, fiola se umple cu soluție (se crează vidul de circa 400mm Hg(0,53MPa), fixînd exact indicațiile vacuum-metrului). Apoi se deschide robinetul de aer, fiola plină se întoarce cu capilarul în sus, și din nou se crează vid, pentru evacuarea lichidului din capilarul fiolei.

Cantitatea de soluție (apă) rămasă în fiolă, se determină prin cântărire. Apoi experimentul se repetă cu altă valoare a vidului, spre ex. 600mm Hg (0,8 MPa), fixînd din nou indicațiile vacuum-metrului.

Calculul pentru umplerea fiolelor cu volum 1ml (cîte 1,1ml).

La valoarea vidului 400mm Hg fiola se umple cu "a" ml lichid.

La valoarea vidului 600mm Hg fiola se umple cu "b" ml lichid.

Diferența (600-400) mm Hg corespunde (b-a) ml. Cînd valoarea vidului era de 400mm Hg fiola nu se umplea cu (1,1 - a) ml, deci valoarea vidului trebuie să fie mai mare de 400mm Hg cu "X" mm Hg. Valoarea "X" se determină din proporția:

$$\begin{array}{l} (600-400) \text{ ----- } (b-a) \\ X \text{ ----- } (1,1 - a) \\ X = [(600 - 400) \times (1,1 - a)] / (b-a) \text{ mm Hg.} \end{array}$$

Valoarea vidului care ar corespunde umplerii fiolei cu 1,1 ml soluție:

$$P = 400 + X \text{ mm Hg.}$$

Cu un al treilea experiment, de control, mai verifică odată rezultatele deja determinate și la necesitate, se corectează.

7. 1) $600 - 2,32$

$$\frac{400 - 2,02}{200 - 0,3}$$

2) $2,32 - 1,12 = 1,2 \text{ ml.}$

3) $1,2 - 1,1 = 0,1 \text{ ml.}$

4) $0,3 \text{ ----- } 200$

$0,1 \text{ ----- } X \quad X = (0,1 \times 200) / 0,3 = 66 \text{ mm Hg.}$

5) $600 - 66 = 534 \text{ mm Hg.}$

Fiolele trebuie umplute la valoarea vidului =534mm Hg (0,7 MPa).

8. Stabilitatea termică insuficientă se datorează prezenței în fiole a tensiunilor remanente. Tensiunile remanente din fiole se înlătură prin recoacere (fiolele, se încălzesc în cuptor pînă la temperatura apropiată de temperatura de topire a sticlei, se mențin la această temperatură pînă la dispariția tensiunilor remanente (7-10 min) apoi treptat, se răcesc (timp de 30 min) pînă la temperatura 100°C, apoi – pînă la temperatura camerei).

9. Cărbunele activ se folosește la purificarea soluțiilor injectabile de clorură de calciu și sulfat de magneziu (adsoarbe precipitate coloidale de hidroxid de fier și/sau mangan, favorizînd filtrarea lor mai eficientă) în cantitate de 0,1% din volumul soluției; la purificarea soluțiilor injectabile de glucoză (de metale grele și produsele colorate ale descompunerii ei) în cantitate de 0,4 %; la purificarea gelatinei (de pirogene și coloranți) în cantitate de 3%.

La producerea soluțiilor injectabile se utilizează cărbune activat de marca "A", prelucrat cu soluție acid clorhidric (la 40litri apă purificată se adaugă 1,2kg acid clorhidric chimic pur). Cărbunele activat spălat corespunde indicilor: pH-ul extracției apoase - în limita 4,5 - 5,0; lipsa cloruri, sulfați, săruri de metale grele; săruri de fier – cel mult 0,003%.

10. Soluțiile concentrate umectează capilarele fiolelor la umplere, lasînd pe suprafața lor un strat subțire de soluție. Înainte de sudare suprafața externă a capilarelor trebuie spălată cu apă pentru injecții cu un duș (pulverizator). Umplerea fiolelor a fost realizată necalitativ. Soluția de glucoză rămasă în capilare s-a carbonizat. Produsele carbonizate transformă soluția în una opalescentă și/sau cu nuanță gălbuie. În cazuri speciale se observă chiar particule în suspensie sub formă de fulgi negri.

Lucrarea de laborator nr. 23

Tema: Soluții injectabile în fiole. Analiza sticlei pentru fiole. Pregătirea fiolelor pentru umplere.

Scopul lucrării: Însușirea deprinderilor practice (tăierea capilarelor, spălarea externă și internă a fiolelor, uscarea fiolelor, determinarea stabilității chimice și termice a sticlei fiolelor) necesare la umplerea fiolelor cu soluții injectabile.

Întrebări teoretice

1. Sticla pentru fiole. Compoziție. Tuburi de sticlă.
2. Spălarea tuburilor de sticlă. Utilajul.
3. Prepararea apei pentru injecții.
4. Filtrarea soluțiilor injectabile.
5. Umplerea fiolelor.
6. Sudarea fiolelor. Utilajul.
7. Controlul etanșetății fiolelor.
8. Sterilizarea soluțiilor injectabile. Utilajul.

Bloc informativ

Cele mai potrivite recipiente pentru soluțiile parenterale sunt fiolele și flacoanele de diferite tipuri, care sunt închise fie prin sudare, fie prin aplicarea unui dop de cauciuc sau de plastic. Materialul cel mai folosit pentru recipientele destinate soluțiilor parenterale este sticla. Se mai folosesc și polimeri plastici.

Aceste recipiente trebuie să asigure stabilitatea produsului pînă la folosire, să permită examinarea conținutului și să reziste la diferite manipulări.

Sticla pentru fiole are o compoziție complexă și constă dintr-un șir de oxizi diferiți, adăugați în diferite proporții: dioxid de siliciu, oxid de sodiu, oxid de calciu, oxid de magneziu, oxid de bor, oxid de aluminiu etc. Sticla din care se fabrică fiolele trebuie să fie de bună calitate. Ea trebuie să fie în primul rînd neutră, adică să posede stabilitate (inerție) chimică. Sticla este insolubilă în apă, totuși ea se descompune parțial la suprafață, rezultînd o alcalinitate solubilă în apă care poate produce descompunerea unor substanțe medicamentoase.

Sticla obișnuită, de calitate inferioară, nu poate fi folosită, deoarece cedează alcalinitatea chiar după spălări repetate sau prin fierbere îndelungată cu acizi. Alcalinitatea superficială la o sticlă de calitate bună, este îndepărtată repede prin spălare cu o soluție de acid clorhidric 2%. Cantitatea de alcali cedată ulterior este practic fără impor-

tanță.

Este recomandabil ca sticla pentru fiole să fie transparentă, incoloră, pentru a observa mai bine aspectul lichidului. Sticla fiolelor colorate este de obicei și mai alcalină. Sticla pentru fiole trebuie să satisfacă și alți doi factori de importanță majoră: să fie stabilă din punct de vedere termic și să fie lipsită de tensiuni remanente.

Fabricarea tuburilor de sticlă include topirea materiilor prime de bază (nisip, caolină, cretă, acid boric, clorura de sodiu etc) cu fierberea sticlei și fabricarea tuburilor prin metoda de întindere în aparate poziționate vertical și/sau orizontal.

Procesul de fabricare a fiolelor începe cu calibrarea tuburilor de sticlă după diametrul extern, în aparatul propus de către N.Filipin.

Spălarea tuburilor de sticlă se efectuează prin metoda „camerei” sau cu ajutorul ultrasunetului.

Fiolele se obțin din tuburi de sticlă fie prin suflare și modelare la flacăra, când fiolele ce rezultă sînt neegale ca formă, volum, lungime, fie prin ștanțare în tipare. Fabricarea fiolelor din tuburi de sticlă calibrate se realiza cu ajutorul semiautomatelor tip carusel „Ambeg” și/ sau „Matver”. Productivitatea aparatului „Ambeg” constituie 1100 fiole/oră cu capacitatea 1-2ml, pînă la 1000 fiole cu capacitatea 10ml, și pînă la 700 fiole cu capacitatea 20ml.

Pregătirea fiolelor pentru umplere cu soluții injectabile constă din operații: tăierea capilarelor și aranjarea fiolelor în casete, spălarea fiolelor (internă și externă), uscarea și sterilizarea.

Apa pentru injecții corespunde calității de vehicul universal la prepararea soluțiilor injectabile. Apa pentru injecții corespunde acelorăși cerințe înaintate către calitatea apei purificate, însă trebuie să mai fie și apirogenă. Apa pentru injecții se obține prin distilarea apei demineralizate în aparate speciale – distilatoare. Schematic un distilatortor se compune dintr-un cazan de fierbere cu încălzitor, un evaporator și un condensator (refrigerent introdus într-un vas în care circulă apa rece). Cazantul de fierbere se alimentează pînă la nivelul între 2/3 și 3/4 față de volumul total cu apă demineralizată, se încălzește, conectînd încălzitorul, se produc vaporii de apă care trec liber în condensator, unde se produce răcirea și unde vaporii sînt transformați în apă pentru injecții. Îndepărtarea prealabilă a unor săruri din apa potabilă reduce frecvența curățirii evaporatorului. Primele porțiuni de apă se aruncă, deoarece pot conține gaze, substanțe volatile etc. Colectarea apei se face numai după ce îndeplinește condițiile ceru-

te de farmacopee, în condiții aseptice, în vase de inox, sticlă sau e-

mailate. Construcția și caracteristicile aparatelor de distilare determină calitatea apei pentru injecții. În afară de distilare mai sunt și alte modalități de purificare a apei și anume:

- schimb ionic;
- electroodializă;
- osmoză inversă;
- ultrafiltrare.

Prin toate aceste modalități se poate obține apa demineralizată, pură din punct de vedere chimic dar nu sterilă.

Filtrarea este operația care însoțește aproape totdeauna prepararea soluțiilor medicamentoase și urmărește obținerea unor soluții perfect clare, omogene, complet lipsite de impurități solide în suspensie. Filtrarea se face prin hîrtie de filtru, prin vată, prin filtre de poroase de porțelan sau de sticlă. Prezintă avantajul că realizează în același timp clarificarea și sterilizarea soluției, reținînd pirogenele și bacteriile. Soluțiile uleioase se filtrează la cald prin hîrtie de filtru. Filtrarea se consideră bună cînd soluția nu mai conține de loc impurități. Controlul acestor impurități se face pe fond negru sau alb, la o lumină îndreptată de sus.

Soluția filtrată se distribuie în fiole imediat după preparare. Volumul care se introduce în fiolă este cu puțin mai mare ca volumul indicat pentru a compensa lichidul care rămîne în fiolă sau se pierde la evacuarea aerului din seringă. Umplerea fiolelor se poate face manual, sau cu dispozitive de umplere cu ajutorul vidului, sau cu mașini automate care măsoară exact cantitatea de lichid în fiecare fiolă. Ele pot fi prevăzute cu dispozitive de încălzire pentru lichidele vîscoase, de agitare pentru suspensii, de spălare a capilarului, cînd lichidul aderă de el, de introducerea unui gaz inert. Substanțele solide se înfirolează în două moduri: fie direct în stare solidă introdusă în fiole sau flacoane, fie sub formă de soluții într-un solvent organic anhidru și volatilizabil (la deschidere, se volatilizează solventul, rămînînd substanța solidă).

Închiderea la flacără se face automat, prin topirea vîrfului capilarului în flacără la temperatura 500-600°C. Cînd soluțiile conțin substanțe sensibile la oxidare umplerea se face în atmosferă de gaz inert (azot sau bioxid de carbon).

Sterilizarea este operația prin care se distrug sau se înlătură microorganismele și sporii lor din preparate medicamentoase, substanțe active, excipienți și diverse materiale. FRX, p.1071 prevede urmă-

toarele procedee de sterilizare: sterilizare cu vapori de apă sub pre-

siune, sterilizare prin căldură uscată, sterilizare prin filtrare, sterilizare cu gaz. Se menționează și prepararea pe cale aseptică care poate fi recunoscut ca procedeu de sterilizare. Sterilizarea prin metode fizico-mecanice se aplică vehiculelor, substanțelor, recipientelor, utilajelor, aparaturii și soluțiilor injectabile înfiolate sau condiționate sub altă formă.

Sterilizarea cu vapori sub presiune constă din menținerea fiolelor cu soluție injectabilă sau obiectelor la 120-125°C, într-un spațiu închis cu vapori sub presiune, timp de 15-30 de minute. Eficacitatea acestui procedeu se datorează acțiunii temperaturii, umidității și presiunii care asigură vaporilor o putere de penetrație mai mare. Sub acțiunea vaporilor de apă se produce o inactivare a enzimelor, coagularea proteinelor germinolop și deci moartea celulelor microorganismelor. Formele vegetative sînt distruse chiar la temperaturi sub 100°C în timp ce spori necesită o încălzire la 120°C sau chiar 140°C. Procedeu este eficace în primul rînd datorită acțiunilor vaporilor de apă sub presiune, temperatura în sine avînd rol secundar. Sub acțiunea directă a vaporilor de apă sub presiune, în interiorul fiolelor și flacoanelor care conțin soluții apoase fiind închise etanș, la fel se formează vapori. În aceleași condiții, soluțiile uleioase nu vin în contact cu vaporii de apă sub presiune, conținutul fiind de fapt expus căldurii uscate la temperatura de pe care o ating vaporii.

Sterilizarea cu vapori sub presiune se execută în autoclave.

Sterilizare cu radiații. Sterilizarea cu raze ultraviolete se aplică mai puțin la sterilizarea medicamentelor și este înfîlinită la sterilizarea aerului, apei etc. Ca surse producătoare de radiații se folosesc lămpi cu arc cu vapori de mercur.

Sterilizarea cu raze infraroșii este aplicată la sterilizarea seringilor.

Procedeu aseptice. Procedeu se recomandă pentru sterilizarea substanțelor sensibile la acțiunea căldurii și, în consecință, nesterilizabile prin-unul din procedeele obișnuite. Cum nu este posibil să se aplice un procedeu de sterilizare la produsul finit, se preferă realizarea amestecului din constituenții sterilizați fiecare separat, evitîndu-se orice contaminare în cursul operației finale. Materialul trebuie să fie sterilizat în prealabil prin procedeu cel mai adecvat la fel ca și excipienții. În tot cursul operației se lucrează evitîndu-se sursele obișnuite de contaminare, știind că organismele vii se pot găsi în aer, pe mîinile farmacistului, pe recipiente etc. Ca cerință modernă este crearea spațiilor de curgere laminară a aerului steril și filtrat, care se de-

plasează (în direcții paralele, orizontale sau verticale) cu viteză uni-formă. Astfel, particulele mici de impurități sunt îndepărtate cu o eficiență de 99%. Procedeele aseptice sunt utilizate la prepararea unor soluții injectabile cum ar fi soluțiile cu: hexametilentetramină, bicarbonat de sodiu, glicerofosfat de calciu, protargol, argint coloidal, salicilat de fizostigmină, bromhidrat de scopolamină, clorhidrat de apo-morfină (cu adaos de 0,05% metabisulfid de sodiu).

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual. Efectuați:

1. Tăierea capilarelor.
2. Spălarea externă a fiolelor.
3. Spălarea internă a fiolelor.
4. Uscarea și sterilizarea fiolelor.
5. Analiza sticlei fiolelor. Determinarea stabilității chimice și termice, prezența tensiunilor remanente.

Pregătirea fiolelor pentru umplere.

Tăierea capilarelor se face aplicând crestături pe capilar cu cuțite de carborund. În locul crestăturii capilarul se rupe. Pentru ca fiolele să aibă aceleași dimensiuni se fixează lungimea lor. În industrie capilarele se taie cu discuri cu lame din diamant.

Spălarea fiolelor:

a) Spălarea externă. Fiolele cu capilarele tăiate se aranjează în suporturi-casete, cu capilarele orientate în jos. Spălarea suprafeței externe a fiolelor se realizează în industrie - în dispozitive cu vid, în laborator - se realizează prin spălare simplă (duș).

b) Spălarea internă. Casetele cu fiole se trec la operația următoare. Spălarea internă a fiolelor se realizează în industrie - în dispozitive cu vid, în laborator spălarea internă a fiolelor se realizează cu seringă. Fiolele spălate se clătesc cu apă purificată.

c) Uscarea și sterilizarea. Fiolele spălate se introduc în dulapul de uscare cu capilarul în jos și se usucă la temperatura 120-130°C timp de 20 min, sau la 180°C timp de 20 minute.

Analiza sticlei fiolelor:

a) stabilitate chimică. Se determină potențiometric. Fiolele uscate și sterilizate se umplu cu seringă cu apă purificată proaspăt obținută la care în prealabil se determină pH-ul.

Fiolele se sudează, se sterilizează în autoclavă la 120°C timp de

30 minute. Apoi fiolele fierbinți numai scoase din sterilizator se scufundă într-un vas cu soluție albastru de metilen (se verifică calitatea sudării). Fiolele se clătesc cu un jet de apă rece. Cele colorate în albastru se rebutează, celelalte fiole se deschid prin tăierea capilarului și cu ajutorul unei seringi sterile se colectează conținutul lor.

Din nou se determină pH-ul apei.

Devierile pH-lui apei sterilizate folosește la determinarea mărcii sticlei pentru fiole, astfel pH-ul nu trebuie să depășească pentru sticla de marca SN-3-0,9; SN-1-1,3 și AB-1-4,5.

b) stabilitate termică. Se determină simultan cu sterilizarea fiolelor. Stabilitatea termică se determină prin încălzirea fiolelor sudate într-un sterilizator cu vapori, la 120°C timp de 30 minute. Seria este validată, dacă după verificare cel puțin 98% din fiole rămân intacte.

c) lipsa tensiunilor remanente. Se determină cu ajutorul polariscopului. Fondalul polariscopului este colorat în culoarea roză. Fiolele se aranjează pe masa polariscopului, aflată înainte fondalului și se privesc prin ocular.

Tensiunile remanente în fiole lipsesc în cazul când fiola și fondalul polariscopului au aceeași culoare. În cazul când tensiunile remanente sunt prezente pe suprafața fiolelor apar nuanțe de alte culori (albastru, portocaliu, galben, verde).

Lucrarea de laborator nr. 24

Tema: Soluții injectabile în fiole cu stabilizatori.

Scopul lucrării: Însușirea particularităților teoretice și practice la prepararea soluțiilor injectabile în fiole cu stabilizatori.

Întrebări teoretice

1. Calitatea soluțiilor injectabile în fiole în procesul sterilizării și conservării și factorii care o influențează.
2. Soluții injectabile în fiole preparate în flux de gaz inert.
3. Stabilizatori, antioxidanți și conservanți folosiți la fabricarea soluțiilor injectabile în fiole.
4. Izotonizarea soluțiilor injectabile în fiole.
5. Automatizarea fabricării soluțiilor injectabile în fiole.

Bloc informativ

Stabilitatea este una din cerințele de bază de calitate a soluțiilor injectabile în fiole. Asupra ei influențează direct ambalajul, condițiile de preparare și stocare, schimbările calitative și cantitative rezultat al interacțiunilor chimice, pH-ul, termenul de valabilitate etc.

Pentru asigurarea stabilității soluțiilor injectabile se folosesc metode fizice și chimice. Dintre metodele fizice de stabilizare se cunosc: fierberea și răcirea imediată a apei pentru injecții; barbotarea apei pentru injecții cu gaze inerte și bioxid de carbon sau umplerea și sudarea fiolelor în flux de gaz inert; purificarea substanțelor active prin recristalizare; tratarea soluțiilor injectabile cu substanțe cu proprietăți de adsorbent.

Una dintre metodele fizice utilizate mai des la prepararea soluțiilor injectabile în fiole cu substanțe ușor oxidabile și puțin stabile este înfiolarea (umplerea și sudarea) în flux de gaze inerte (azot, argon, bioxid de carbon) după schema propusă de F.Konev și I.Kurcenko.

Metodele chimice de stabilizare au ca scop prevenirea sau stoparea distrugerii substanțelor active în soluțiile apoase, care survine printr-un proces de hidroliză acidă sau alcalină și/sau printr-un proces de oxidare. În același timp, venind în contact cu soluția înfiolată, hidrolizează și silicații din care se obține sticla pentru fiole.

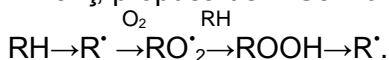
Sărurile, esterii, proteinele, hidrocarburile sunt substanțele active care se distrug prin hidroliză. Hidroliza este de mai multe tipuri:

1) hidroliza sărurilor formate din baze slabe și acizi tari (săruri alcaloizi) ($\text{Alk.HCl} + \text{HOH} = \text{Alk.HOH} \downarrow + \text{H}^+ + \text{Cl}^-$). Pentru a preveni acest proces la soluția de sare se adaugă soluție de acid clorhidric 0,1N;

2) hidroliza sărurilor formate din baze tari și acizi slabi (tiosulfat de sodiu, cafeină și benzoat de sodiu, nitritul de sodiu) ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 2\text{HOH} = 2\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{SO}_2 + \text{S}\downarrow$). Pentru a preveni acest proces la soluția de sare se adaugă hidrocarbonat de sodiu sau soluție hidroxid de sodiu 0,1N;

3) hidroliza sau descompunerea substanțelor organice în prezența apei (hidroliza esterilor – în mediul acid proces reversibil, în mediul bazic proces ireversibil).

Oxidarea substanțelor active are loc sub acțiunea oxigenului aflat în apă sau în aer, mai ales în procesul sterilizării termice. Ea duce la formarea unor produse de oxidare inactivate terapeutic sau cu efect toxic. Mecanismul oxidării substanțelor ușor oxidabile se bazează pe teoria formării peroxizilor a lui S. Bah și I. Engler și pe teoria ramificării în lanț, propusă de N. Semionov:



Oxidarea poate fi întreruptă sau stopată prin: a) adăugarea unor substanțe cu care radicalii liberi (R^{\bullet}) interacționează mai rapid decât cu O_2 (rezorcina, analgina, acidul ascorbic, salsolin); b) adăugarea de substanțe cu care radicalii peroxizi (RO_2^{\bullet}) interacționează mai rapid decât cu substanța care se oxidează (aminofenoli, amine și fenoli aromatici); c) adăugarea de substanțe care neutralizează hidroperoxizii (ROOH) (sulfit sau metabisulfid de sodiu, tiourea, metionina, cisteina, rongalit).

Oxidarea este diminuată la fel și prin adăugare de complexoni, ca trilon B, tetacina de calciu, sau cu stabilizatori complecși (analgina+cisteina).

În același scop se utilizează și unii conservanți (glicerol+etanol 95 %, nipagina+etanol 95%, clorbutanolhidrat 0,4%. Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile folosite într-un volum mai mare de 5 ml, indiferent de modul de administrare, precum și în cazul soluțiilor care se administrează intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular, intrarahidian, indiferent de volumul acestora.

La substanțele active ușor oxidabile se referă adrenalina hidrotartrat, acidul ascorbic, vicasolul, novocainamida, etilmorfina clorhidrat, derivații fenotiazinei, etc.

Deseori, folosind una sau altă formă de protecție nu se asigură stabilitatea necesară. În astfel de cazuri se recomandă o protecție combinată. Așa, soluția de sulfacil de sodiu 30% pentru injecții se

stabilizează cu soluție de hidroxid de sodiu 1N până la pH 7,5-8,5 și cu metabisulfid de sodiu (3g la 1000ml); soluția de adrenalină clorhidrat 0,1% pentru injecții – se stabilizează cu soluție de acid clorhidric 0,01N și cu metabisulfid de sodiu 0,1% și se înfiolează în flux de gaz inert (CO₂).

Pentru ca soluțiile injectabile destinate administrării intravasculare (intravenos sau intraarterial) să fie tolerate de organism, fără a modifica metabolismul apei și electroliților, ele trebuie să fie izotonice (*isos* - aceeași și *tonus* – presiune), adică să aibă aceeași presiune osmotică, concentrație moleculară și punct de congelare cu serul sanguin (6,7 atm, pH=7,32-7,42, punct crioscopic 0,49-0,61).

În general, cele mai multe formulări de soluții injectabile realizează soluții hipotonice, dar izotonia este necesară pentru soluțiile administrate în cantități mari; pentru cele administrate subcutanat și intramuscular izotonizarea nu este esențială.

Substanțele cu care se face izotonizarea trebuie să îndeplinească anumite condiții: sub nici o formă să nu reacționeze cu substanțele active, să nu modifice pH-ul soluției și să nu influențeze conservarea. De obicei, izotonizarea soluțiilor injectabile apoase se face prin adăugarea de clorură de sodiu sau de alte substanțe.

Conform FRX, masa substanței izotonizante se calculează conform formulei:

$$m = \frac{0,2308 - (C_1 + C_1 i_1 + C_2 i_2 \dots) M_r}{i'}$$

în care,

m – masa substanței folosită pentru izotonizarea a 1000 ml soluție (în grame);

C₁, C₂ – raportul dintre concentrația % și masa moleculară a substanței izotonizante;

M_r – masa moleculară relativă a substanței izotonizante;

i, i₁, i₂ – coeficienții de disociere ai substanțelor din soluția de izotonizat;

i' - coeficientul de disociere al substanței izotonizante;

Pentru coeficientul de disociere (i) se folosesc în calcule următoarele valori:

1 – pentru substanțe care nu disociază în soluție;

1,5 – pentru substanțe care disociază în soluție în doi ioni;

2 – pentru substanțe care disociază în soluție în trei ioni;

2,5 - pentru substanțe care disociază în soluție în patru ioni.

Soluțiile injectabile preparate pe solvenți neapoși, soluțiile uleioase, suspensiile și soluțiile coloidale nu se izotonizează, iar pentru perfuzii izotonizarea este obligatorie.

Echipamentul de producție utilizat pentru fabricarea formelor sterile este mult diversificat și totodată deosebit, avînd în vedere scopul urmărit: realizarea de produse sterile și apirogene. Pentru fiecare fază a procesului tehnologic, care se execută într-un compartiment bine definit, există echipament specific: utilaje, recipiente și accesorii necesare, care pot să fie sterile sau nu. Întreprinderile moderne sunt dotate cu echipament adecvat la automatizare și computerizare.

Acest echipament este compus din:

- aparate pentru desprăfuire și sterilizare a aerului;
- cărucioare pentru depozitarea și transportul fiolelor, flacoanelor;
- cuve de spălare din inox;
- mașini de spălat, uscat și sterilizat recipientele de condiționare primară (fiole, flacoane, accesorii), care pot fi automatizate (ex.: Ştrunk, Calumatic, Gilowy);
- tancuri (recipiente, containere) din inox cu pereți dubli, pentru prepararea soluțiilor, suspensiilor etc., prevăzute cu sisteme de agitare, termometru, manometru etc.;
- diferite sisteme de filtrare (sub vid, suprapresiune);
- pompe de transfer;
- aparate pentru tratarea apelor și prepararea apei pentru injecții;
- mașini de condiționare sterilă: distribuie (dozare, umplere) automată, închidere automată în recipiente de sticlă sau plastomeri;
- autoclave pentru sterilizarea produselor în recipiente de condiționare definitivă;
- mașini automate de signare (imprimarea etichetei sau înscrierea);
- mașini de ambalare.

Tot echipamentul de producție trebuie menținut în condiții riguroase de curățenie; el trebuie să fie astfel plasat pentru a fi ușor de demontat, curățat, uscat și eventual sterilizat și utilizat în decurs de 24 de ore. Cînd este necesar, echipamentul trebuie dezasamblat, așa încît fiecare parte să fie bine spălată, o atenție deosebită acordîndu-se filetelor răsucite, îmbinărilor și altor structuri de legătură murdare. După spălare și uscare este important ca echipamentul să fie protejat de praf și de alte particule, de aceea este transportat din spălător și plasat în boxe sterile (prevăzute cu filtre HEPA), pentru a fi sterilizat. Se va respecta temperatura de sterilizare indicată pentru fieca-

re; o temperatură mai mare are consecințe de expansiune a metalului cît și de deteriorare (fisurare) a garniturilor și accesoriilor. Echipamentul steril se va păstra în incinte sterile, în care se află aer sub presiune pozitivă, pentru a preveni contaminarea din mediul ambiant.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru obținerea a 25 -100ml de soluție de: clorhidrat de procaină (novocaină) 1%, 2%, 4% și 8%; cafeina și benzoat de sodiu 10 sau 20%; acid ascorbic 5%; novocainamidă 10%.

2. Determinați, și după caz corecți concentrația și pH-ul soluției, filtrați, verificați transparența.

3. Umplerea fiolelor cu soluție se efectuează cu o seringă sterilă. Fiolele se sudează, se sterilizează, se verifică calitatea sudării.

4. Verificați calitatea soluției injectabile în fiole (absența particulelor în suspensie, identificare și dozare, exactitatea umplerii, aspect).

5. Produsul finit se ambalează și se prezintă profesorului, împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de producere de laborator.

Soluția injectabilă de clorhidrat de procaină 1%, 2%, 4%, 8% (Soluție Procaini 1%, 2%, 4%, 8% pro injectionibus)

Compoziție (FRX,p.551):

Procaină (Novocaină) 10g, 20g, 40g, 80g

Soluție de acid clorhidric 0,1 N pînă la un pH - 3,8-4,5

Apă pentru injecții pînă la 1000ml.

Descriere: Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab amar.

Preparare soluție. Cantitatea calculată de clorhidrat de procaină (novocaină) se introduce într-un balon cotate steril de 25 sau 50ml, se dizolvă în apă pentru injecții cu pH-ul ajustat la 3,8 cu acid clorhidric 0,1 mol/litru. Se aduce cu apă pentru injecții la cotă. Se agită. Farmacopeea admite folosirea stabilizatorilor numai în cazul soluțiilor 1%, 2% și 4%.

Filtrare. După aducerea concentrației la standard soluția se filtrează. Pentru filtrarea unei cantități neînsemnate de soluții injectabile folosesc instalația de filtrare cu vid de laborator cu filtre de sticlă sau filtrul "ciupercă". Filtratul se colectează în flacoane sterile. Se verifică transparența, lipsa particulelor în suspensie.

Umplere fiole. Umplerea fiolelor cu soluție câte 1,1ml sau 2,15 ml se face cu seringă.

Dozare. Conform FR X, p.551-552. Soluția injectabilă 4% se diluează cu apă pentru injecții într-un balon cotate, pentru a obține o concentrație de 1% clorhidrat de procaină. La 30 ml soluție 1% se adaugă 5 ml amoniac concentrat într-o pîlnie de separare și se extrage de 5 ori cu cîte 25 ml cloroform, agitînd de fiecare dată timp de 5 minute. Extractele cloroformice reunite se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru, așezat într-o pîlnie peste vată de sticlă; filtratul se distilează. Reziduul obținut se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 100g/l, se adaugă 1g bromură de potasiu, 0,05 ml tropeolină 00 - soluție și se titrează cu nitrit de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație slab gălbuie.

1ml nitrit de sodiu 0,1 mol/l crespunde la 0,02728g $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$.

Sudarea fiolelor se face prin metoda de întindere a capilarului.

Sterilizare. Soluția injectabilă în fiole se sterilizează cu aburi saturați la temperatura 100°C timp de 30 minute.

pH 3,5-5,5.

Întrebuințări. Este indicată ca anestezic local. Soluția 8% se folosește pentru rahianestezie, celelalte pentru infiltrații în țesuturi și intradermic.

Incompatibilități. Alcalii, săruri ale metalelor grele, tanina, ihtiol, soluție alcoolică de iod.

Conservare. Separandum (Lista B).

Soluție injectabilă de cafeină și benzoat de sodiu 25%

Solutio Coffeini-natrii benzoatis 25% pro injectionibus

Compoziție (F.R. X, p.516):

Cafeină și benzoat de sodiu	250g
Soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N	4 ml
Apă pentru injecții pînă la	1000 ml

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulceag și apoi slab amar.

Preparare soluție. Cafeina și benzoatul de sodiu se dizolvă în jumătate volum de apă pentru injecții fierbinte, la care se adaugă soluție sterilă de hidroxid de sodiu 0,1N (cu picătura). Soluția se aduce la cotă cu apă pentru injecții și se agită.

Dozare. Conform FR X, p.516. **Cafeină.** 2 ml soluție injectabilă se aduc într-o pîlnie de separare, se diluează cu 6 ml apă, se adaugă 0,05 ml fenolftaleină-soluție și se alcalinizează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/l pînă la colorație roz. Amestecul se agită de 4 ori cu cîte 15 ml cloroform. Extractele cloroformice reunite se spală cu 3 ml apă și se filtrează prin sulfat de sodiu anhidru. La filtrat se adaugă 10 ml

anhidridă acetică, 0,1ml roșu de Sudan G în cloroform și se titrează cu acid percloric 0,1 mol/l în acid acetic anhidru pînă la colorație albastră. 1ml acid percloric 0,1mol/l în acid acetic anhidru corespunde la 0,01940g $C_8H_{10}N_4O_2$.

Benzoat de sodiu. La soluția apoasă rămasă de la extracția cafeinei se adaugă 30ml eter, 0,1 ml metiloranj-soluție și se titrează cu acid clorhidric 0,1mol/l, agitînd energic și continuu, pînă la colorația stratului apos în roz-persistent.

1ml acid clorhidric 0,1mol/l corespunde la 0,01441g $C_7H_5NaO_2$.

Filtrare soluție, umplere și sudare fiole. Filtrarea soluției, umplerea și sudarea fiolelor se efectuează la fel, ca și la soluția de clorhidrat de procaină.

Sterilizare. Soluția injectabilă se sterilizează în autoclavă la temperatura 120°C timp de 20 minute.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile în fiole se efectuează conform FRX, p.516.

pH-ul soluției cafeină și benzoat de sodiu trebuie să fie 6,5-8,0.

Întrebuintări. Este un analeptic respirator și cardiovascular care se administrează subcutanat.

Incompatibilități. Acizi, acetat de plumb, nitrat de argint, permanganat de potasiu. Formează amestecuri eutectice cu dimedrolul.

Conservare. Separandum. (Lista B).

Soluție injectabilă de acid ascorbic 5% sau 10% **(Solutio Acidi ascorbici 5% aut 10% pro injectionibus)**

Compoziție (F.R.ed X, p.514):

Acid ascorbic	50g
Bicarbonat de sodiu	23,85g
Pirosulfid de sodiu	2g

Apă pentru injecții saturată cu CO_2 pînă la 1000ml.

Descriere. Soluție limpede și incoloră. O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decît colorația unei soluții-etalon preparate din 0,1 ml cobalt, 0,2 ml cupru, 0,75 ml fer și apă la 10ml.

Preparare soluție. Acidul ascorbic în soluție apoasă se poate oxida ușor și rapid datorită aerului atmosferic sau a oxigenului care se poate găsi în apa pentru injecții. Prin saturare cu un gaz inert, cum este azotul sau bioxidul de carbon se limitează fenomenul. pH-ul este un factor care influențează oxidarea, transformarea fiind mai mică la pH 5-6,5 și mult mai rapidă peste 7,5. Tamponarea mediului, eliminarea urmelor de metale grele care catalizează reacția și adăugarea de substanțe reducătoare asigură o stabilitate satisfăcătoare.

În formulă bicarbonatul de sodiu neutralizează în cea mai mare parte acidul ascorbic cu formare de ascorbinat de sodiu stabil și cu reacție neutră. Soluțiile sării de sodiu sînt mai puțin dureroase decît cele de acid ascorbic. Un ușor exces de acid ascorbic conferă soluției un pH ușor acid. Pirosulfitul de sodiu are rol de stabilizant datorită acțiunii reducătoare.

Într-un balon cotatec steril, se dizolvă acidul ascorbic în apă pentru injecții proaspăt fiartă și răcită, saturată cu bioxid de carbon, se adaugă hidrocarbonatul de sodiu în porțiuni mici și sub agitare sulfite de sodiu, se completează cu apă, se filtrează, se barbotează bioxidul de carbon timp de 15 minute, și se dizolvă în apă pentru injecții, saturată cu bioxid de carbon. Se aduce la cotă.

Adnotare. Pentru stabilizarea soluțiilor de acid ascorbic, unii autori recomandă de adăugat antioxidanți, ca: glutation, uree, cistina sau prin neutralizare cu fosfatul de sodiu pînă la pH-ul 5,5-6,0. Un efect eficient de stabilizare posedă rongalita 0,1%. Efect de stabilizare al soluțiilor de acid ascorbic manifestă propilenglicolul, glicerolul, sorbitolul.

Dozare. Conform FR X, p.514. La 30 ml soluție injectabilă se adaugă 0,5g hidrogenocarbonat de sodiu, se agită pînă la dizolvare și se determină unghiul de rotație. Concentrația în acid ascorbic a probei de analizat se calculează conform formulei:

$$C = \frac{\alpha \times 0,888 \times 100}{105,5}$$

În care:

C – concentrația în acid ascorbic a probei de analizat;

α - unghiul de rotație citit;

0,888 – factor de transformare al ascorbinatului de sodiu în acid ascorbic;

105,5 – puterea rotatorie specifică a ascorbinatului de sodiu.

Conținutul în acid ascorbic se verifică anual.

Filtrare. După ce concentrația s-a adus la standard soluția se filtrează într-un flacon steril printr-un filtru steril de sticlă. Soluția filtrată din nou este saturată cu dioxid de carbon.

Umplere fiole. Umplerea fiolelor sterile confecționate din sticlă NS-3 cîte 1,1ml se efectuează prin metoda cu aplicarea vidului în flux de dioxid de carbon.

Sudare. Sudarea se face rapid, imediat după umplere.

Sterilizare. Soluția injectabilă în fiole se sterilizează prin tindalizare sau la temperatura 100°C timp de 60 minute.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile în fiole se efectuează conform FRX, p.514. Soluția de acid ascorbic are pH-ul 5,0-6,5; culoarea soluției nu trebuie să fie mai intensă decât etalonul.

Fiolele se etichetează și se ambalează.

Întrebuințări. Acidul ascorbic este o vitamină antiscorbutică cu rol important în procesele metabolice ale organismului. Indicat în scorbut, gripă, astenie, efort fizic și intelectual exagerat, hepatite, alergii, sarcină, paradontoză etc. 1-2- fiole pe zi sau la 2 zile, în injecții intramusculare sau intravenoase.

Incompatibilități. Nitratul de argint, ciancobolamina, acid folic, hexametilentetramina, carbonați, benzoați și salicilați, tiosulfat de sodiu, nitrit de sodiu, O₂.

Conservare. Loc ferit de lumină.

Lucrarea de laborator nr. 25

Tema: Soluții injectabile în fiole din substanțe, care necesită o purificare specială.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare a soluțiilor injectabile în fiole din substanțe, care necesită purificare specială.

Întrebări teoretice

1. Impurități pirogene în soluțiile injectabile. Înlăturarea lor.
2. Purificarea substanțelor medicamentoase pentru a le aduce la calitatea "pentru injecții". Metode și utilaje.
3. Formularea soluțiilor injectabile în fiole și influența cantității de apă de cristalizare și a umidității (pe ex. glucozei).
4. Purificarea clorurii și gluconatului de calciu, sulfatului de magneziu, glucozei, gelatinei.

Bloc informativ

Condițiile necesare la prepararea formelor medicamentoase injectabile sunt:

1. Aseptica;
2. Substanțele medicamentoase și solvenții trebuie să aibă calitatea „pentru injecții”;
3. Soluțiile pentru injecții trebuie să fie transparente și lipsite de particule în suspensie;
4. Sterilitate;
5. Izotonie;
6. Izoionie;
7. Stabilitate (la sterilizare și stocare);
8. Izohidrie (pH-ul 5,5 - 8,4);
9. Soluțiile injectabile se prepară prin metoda masă-volum;
10. Apirogenitate.
11. Inocuitate.

Soluțiile injectabile cu volum peste 15ml, solvenții, substanțele medicamentoase, recipientele utilizate la prepararea soluțiilor injectabile trebuie să fie lipsite de substanțele pirogene (**piros-foc**, **genao**-a naște) - produse secretate de microorganisme și celule microbiene moarte etc.). Activitatea pirogenă se datorează endotoxinei peretelui microbial, fie ca avem bacterii vii sau omorâte, intacte sau dezagregate. Se cunosc și alte surse de substanțe pirogene: alge, polizaharide, substanțe neorganice – fosfatul de calciu, substanțe organice – albastru de metilen, formol, acidul lisergic, unii steroizi – me-

taboliți de tip pregnan, hormoni adrenocorticali, sau o serie de substanțe sintetice cedate de dopuri, tuburi de cauciuc, pungi sau flacoane din material plastic (care conțin ca stabilizanți compuși organici ai staniului).

Endotoxinele sunt părți din membrana celulară a germenilor gram-negativi și sunt toxine lipopoliglucidice (cu masa moleculară mare); natura lor chimică diferă de cea a exotoxinelor, care provin de la bacterii gram-pozitive, secretate de acestea în mediu și care sînt toxine proteice.

Este cunoscut faptul, că numai bacteriile gram-negative (care conțin lipopoliglucide), produc efecte pirogene (după o oră de la injectare la om apar reacții febrile, cianoză, frisoane intense, puls rapid, dispnee, cefalee și tulburări lombare); la fel și alte microorganisme (ciuperci inferioare, virusuri, levuri, unele bacterii gram-pozitive) pot constitui o sursă de pirogene.

Endotoxinele sînt termostabile și rezistente la autoclavare, ușor trec prin cea mai mare parte a filtrelor utilizate, stimulează rezistența specifică a organismului prin stimularea producerii de interferon, sunt toxice, au activitate serologică și imunogenitate, pot fi absorbite de unele substanțe.

Substanțele pirogene pot avea drept sursă: - contaminarea apei pentru injecții stocate în condiții necorespunzătoare; - contaminarea materiilor prime; - contaminarea utilajelor tehnologice; - personalul; - aeromicroflora spațiilor de producție; - recipiente de condiționare primară: fiole, flacoane nespălate sau nesterilizate, fisurate sau închise defectuos.

Măsuri preventive și metode curative de depirogenizare. Depirogenizarea poate fi realizată prin două metode: 1) prin inactivarea endotoxinelor; 2) prin eliminarea pirogenelor.

Inactivarea endotoxinelor are loc prin unul din procedee: - hidroliza acidă sau alcalină; - alchilarea cu aldehida acetică, succinică sau ftalică; - căldura uscată este metoda cea mai utilizată pentru depirogenarea materialelor; - căldura umedă sau autoclavarea este ineficace, deoarece prezența umidității protejează endotoxinele. Asociată cu acțiunea unor antioxidanți (peroxid de hidrogen, permanganat de potasiu, hipoclorit de sodiu, unele chinone (toluchinona, xylochinona, care formează complexul chinonă-pirogen), metoda poate prezenta interes, dar are aplicare limitată, deoarece substanțele nu trebuie să fie sensibile la oxidare; - vibrații ultrasonore timp de 15 minute, pot dezorganiza structura pirogenelor, în anumite

condiții, dar procedeul este prea costisitor; - alte metode, ca hidroliza enzimatică (amilazele), tratamentul cu oxid de etilen, se aplică în special pentru depirogenizarea materialelor medico-chirurgicale.

Eliminarea pirogenelor poate fi realizată prin una din metode: - adsorbția fizică, cu cărbune activ, introdus în soluțiile concentrate, înainte de filtrare și sterilizare; dar cărbunele poate reține și substanțele active. Alți adsorbanți: caolinul, hidroxidul de aluminiu, hidroxidul de fier, sulfatul de bariu, kieselgurul; - atracția electrostatică cu medii filtrante încărcate electric și schimbători de ioni; - interacțiuni hidrofoabe – utilizarea de polimeri hidrofobi: polietilena, polipropilena, teflonul, care au afinitate pentru endotoxine; geluri de cromatografie, pe bază de Sepharose, pentru depirogenarea soluțiilor de macromolecule; - distilarea, metoda cea mai veche, pentru obținerea apei pentru injecții; - filtrarea și ultrafiltrarea, prin fibre de sticlă, celuloză, nylon, acril etc.; - procedeul de osmoză inversă.

Toate procedeele sînt limitate și nu pot fi aplicate decît înaintea repartizării soluției în fiole sau flacoane. După condiționarea și sterilizarea soluției, un lot de soluție recunoscut ca pirogen este rebutat. Fabricarea soluțiilor injectabile în fiole trebuie desfășurată rapid; timpul între prepararea soluției și sterilizare trebuie să fie cît mai scurt posibil, cunoscînd că pirogenele nu se formează decît înainte de sterilizare, în soluțiile care conțin mai puțin de 10000 de germeni/ml.

Testul la absența substanțelor pirogene se efectuează prin metode biologice (pe iepuri).

Precauțiile care trebuie luate pentru a preveni apariția de pirogene sunt cu atît mai importante, cu cît este foarte dificil să fie eliminate. Obținerea de soluții injectabile în fiole a pirogene este posibilă doar dacă se folosesc materii prime de calitate, în condiții riguroase de asepsie și sterilitate pe tot parcursul procesului tehnologic.

Distrugerea completă a pirogenelor se atinge în dulapul de uscare la temperatura 200°C timp de 45 minute (la 120°C pirogenitatea scade cu 25% după 30 minute, cu 70% - după o oră, cu 95% - după 2 ore, iar după 4 ore - cu 100%).

Eliminarea pirogenelor prin adsorbția fizică cu cărbune activ. La purificarea soluțiilor injectabile se utilizează cărbune activ de marca "A", prelucrat în prealabil cu o soluție de acid clorhidric (la 40 ml apă purificată se adaugă 1,2g acid clorhidric chimic pur), care apoi se clătește mai întîi cu apă potabilă fierbinte, apoi cu apă purificată. Cărbunele spălat trebuie să corespundă următoarelor exigențe:

- pH-ul soluției extractive trebuie să fie 4,5-5,0;

- absența clorurilor, sulfaților, sărurilor de calciu și metale grele;
- conținutul sărurilor de fier să nu depășească 0,003%.

După adăugarea cărbunelui activ soluția se agită timp de 10 minute, apoi se filtrează în condiții aseptice în recipiente sterile.

Soluțiile de glucoză, tiosulfat de sodiu, clorura de sodiu, gluconat de calciu, clorură de calciu, acid ascorbic și sulfat de magneziu pot fi purificate cu cărbune activ.

În clorura de calciu folosită la prepararea soluțiilor injectabile nu trebuie să se conțină CaSO_4 și FeSO_4 în cantități ce depășesc limitele admise. Când conținutul lor este în exces, clorura de calciu se supune purificării speciale: ionul de fier precipită în reacția cu hidroxidul de calciu și sub formă de hidroxid de fier se adsorbe pe cărbune activ; sulfatul de calciu precipită la încălzire sau sedimentare lentă.

În lipsa glucozei „pentru injecții” se prepară soluție mai concentrată (cu 0,5-1%) și se purifică cu cărbune activ.

În cazul când sulfatul de magneziu nu este de calitate specială „pentru injecții” (nu conține mangan și săruri de fier (peste 0,002%)), se prepară o soluție mai concentrată, apoi se purifică cu oxid de magneziu, se încălzește, apoi se adaugă cărbune activ.

Soluția de gelatină 10% pentru injecții se purifică adăugând la 1 litru trei albușuri de ou de găină și cărbune activ în cantitate de 3%. Soluția se încălzește pînă la 105°C , se fierbe 15 minute (albuminele coagulează și atrag particulele în suspensie). Soluția fierbinte (60°C) se filtrează prin filtre poroase (ceramică, sticlă).

Lucrul practic individual

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru obținerea a 50-100ml soluție: clorura de calciu 10%; sulfat de magneziu 20 și 25%; glucoză 5%, 10%, 20%, 33% sau 40%;

2. Determinați, și după caz corectați concentrația și pH-ul soluției preparate, filtrați, verificați transparența.

3. Umplerea fiolelor cu soluție se efectuează cu o seringă sterilă. Fiolele se sudează, se sterilizează, se verifică calitatea sudării.

4. Verificați calitatea soluției injectabile în fiole (absența particulelor în suspensie, identificare și dozare, exactitatea umplerii, aspect).

5. Produsul finit se ambalează și se prezintă profesorului, împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de producere de laborator.

Soluție injectabilă de clorură de calciu 10% sau 20%
(Soluție Calcii chloridi 10% aut 20% pro injecționibus)

Compoziție:

Clorură de calciu 100g, 200g

Apă pentru injecții până la 1000 ml.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat-amăru.

Preparare soluție. Clorura de calciu folosită la prepararea soluțiilor injectabile, nu trebuie să conțină așa impurități ca: sulfat de calciu și sulfat de fier, în cantități ce depășesc limita admisă. Dacă clorura de calciu nu corespunde cerințelor, atunci soluția se prepară mai concentrată și se supune purificării speciale.

Purificarea soluției de sulfat de calciu se efectuează prin sedimentare lentă sau prin încălzire, fierul se precipită sub formă de hidroxid la adăugarea oxidului sau hidroxidului de calciu și a cărbunelui activ. Purificarea se efectuează simultan.

Într-un cilindru steril se prepară 60 -120ml soluție de clorură de calciu 10,5-11%. Soluția se trece într-un balon cotat, se adaugă 0,28g hidroxid de calciu, se închide balonul cu un tampon de vată. Se încălzește pînă la fierbere și **se lasă pe 7 zile (pînă la următoarea lucrare de laborator).**

La soluția obținută se adaugă 0,1% cărbune activ. Soluția se amestecă, se filtrează prin hîrtie de filtru sterilă într-un balon steril, se determină și se ajustează pH-ul soluției, refractometric se determină concentrația (indicele de refracție - vezi anexa 4).

Dozare. 10ml soluție 2% (obținută prin diluare cu apă pentru injecții) se diluează cu apă la 100ml, se adaugă 5ml tampon amoniacal pH 10,0, 10mg edetat de magneziu și de sodiu, eriocrom T și se titreză cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră.

1ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01095g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Umplere fiole. Soluția filtrată se divizează în fiole cu o seringă sterilă.

Sudare fiole. Prin întinderea capilarului.

Sterilizare fiole. Autoclavare la temperatura 120°C timp de 20 minute sau la 100° timp de 30 minute.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile în fiole se efectuează conform FRX, p.516.

pH-ul soluției de clorură de sodiu trebuie să fie 5,5-7,0.

Întrebuințări. Este indicat în intoxicații cu săruri de magneziu, oxalați, fluoruri, hipercaliemie, spasmofilie, tetanie, hemoragii, carență

de calciu, pleurezii, diferite stări alergice.

Incompatibilități. Săruri de plumb și de argint.

Conservare. Loc răcoros, ferit de lumină.

Soluția injectabilă de sulfat de magneziu 20% **(Soluție magnezii sulfatis 20% pro injectionibus)**

Compoziție:

Magneziu sulfat 200g

Apă pentru injecții pînă la 1000ml.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat și amar, cu reacție neutră sau aproape neutră.

Preparare. Sulfatul de magneziu, folosit pentru injecții, nu trebuie să conțină ioni de mangan și săruri ale fierului. Cînd lipsește sulfatul de magneziu „pentru injecții”, se prepară o soluție mai concentrată la care se adaugă oxid de magneziu și cărbune activat.

Sulfatul de magneziu se dizolvă în 60 ml apă pentru injecții proaspăt fiartă și răcită apa pentru injecții (20,5-21%), într-un balon cotat, se adaugă 0,1g oxid de magneziu, se închide cu un tampon de vată, se încălzește pînă la fierbere și **se lasă pentru 7 zile (pînă la următoarea lucrare de laborator).**

La soluția obținută se adaugă 0,1% cărbune activ, se amestecă, se filtrează printr-un filtru de hîrtie steril într-un balon steril, se determină și se ajustează pH-ul soluției, se completează cu apă pentru injecții pînă la cotă. Concentrația se verifică refractometric.

Dozare. Conform FRX, p.533. 1ml soluție injectabilă se diluează cu 100ml apă, se adaugă 5ml tampon amoniacal pH 10,0, eriocrom T și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/l pînă la colorație albastră. 1ml edetat disodic 0,05 mol/l corespunde la 0,01232g $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Umplere fiole. Soluția filtrată se divizează în fiole cu seringă sterilă.

Sudare fiole. Prin întinderea capilarului.

Sterilizare fiole. Autoclavare la temperatura 120°C timp de 20 minute.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile în fiole se efectuează conform FRX, p.533.

pH-ul soluției de sulfat de magneziu trebuie să fie 6,0-7,5.

Întrebuintări. Magneziul este al doilea cation, după potasiu, al lichidului intracelular. Are acțiune spasmolitică, anticonvulsivantă, antiemetizantă și sedativă. Se administrează sub formă de injecții intramusculare sau intravenoase lente.

Incompatibilități. Săruri de plumb, de calciu, alcalii cu pH-ul >10,1, carbonați.

Conservare. Temperatura camerei.

Soluția injectabilă de glucoză 5%, 10%, 20%, 33% sau 40%
(Soluție glucosă 20%, 33% aut 40% pro injectionibus)

Compoziție (F:R. X, p.528):

Glucoza anhidră	50g, 100g, 200g, 330g sau 400g
Soluția de acid clorhidric 0,1N	pînă la pH-ul 3,5 - 5,5
Natriu clorid	0,26%, 0,26g, 0,26g, 0,26g, 0,26g
Apă pentru injecții pînă la	1000ml.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulce. O eventuală colorație a soluției 5%, 10%, 20% și a soluțiilor 33% și 40% diluate la 20% nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul preparat din 0,05 ml cobalt, 0,40 ml fer și apă la 10 ml. Se prezintă sub formă de fiole de 10 ml sau flacoane (100ml, 250ml, 400ml, 500ml).

Preparare. Se lucrează numai cu glucoza anhidră "pentru injecții", deoarece glucoza hidratată dă soluții colorate și opalescente. Reacția alcalină provoacă îngălbenirea soluțiilor sau caramelizarea. Temperatura, timpul de încălzire și gradul de puritate al glucozei influențează această transformare. La pH acid soluțiile sunt stabile și pot fi sterilizate chiar la 120°C fără să apară colorații. se prepară o soluție mai concentrată (cu 0,5-1%), și se efectuează purificarea ei de impurități pirogene prin adăugarea cărbunelui activ.

Cantitatea calculată de glucoza se trece într-un balon steril, se dizolvă în 60ml apă pentru injecții, se fierbe 15 minute, se răcește pînă la temperatura de ~+60°C, se adaugă 0,4% cărbune activ și se amestecă periodic timp de 30 minute. Se filtrează prin hîrtie de filtru sterilă într-un balon steril. La filtrat se adaugă cantitatea calculată de soluție sterilă de stabilizator.

Dozare. Conform FRX, p.528. Soluțiile injectabile se diluează cu apă la concentrația de 10% și se determină puterea rotatorie (proprietatea substanțelor optic active de a devia planul de polarizare al luminii polarizate):

$$A = + 52^\circ.$$

Umplere fiole. Soluția filtrată se divizează în fiole cu seringă sterilă.

Sudarea fiolelor. Prin întinderea capilarului.

Sterilizarea fiole. Autoclavare la temperatura 100°C timp de 30 minute.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile se efectuează conform FRX, p.528.

pH-ul soluției injectabile de glucoză trebuie să fie 3,5-5,5.

Întrebuințări. Este o substanță energetică, deshidratant al țesuturilor, diuretic prin hidremie este indicată în alimentația parenterală a bolnavilor grav, denutriți, insuficiență cardiacă, renală și hepatică, șoc traumatic și operator. Aceste soluții sînt hipertonicе și se administrează numai intravenos 100-300 ml/zi. Nu se administrează în țesuturi, fiind necrozante.

Incompatibilități. Sterilizarea termică a glucozei cu novocaina diminuează efectul anestezic al novocainei. În mediul alcalin, soluția se întunecă, ca rezultat al oxidării cu oxigenul din aer (mai ales în timpul sterilizării).

Conservare. La loc uscat, ferit de lumină, la temperatura camerei.

Lucrarea de laborator nr. 26

Tema: Soluții injectabile în fiole preparate fără stabilizatori.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare a soluțiilor injectabile în fiole fără stabilizatori.

Întrebări teoretice

1. Fiola ca ambalaj protector pentru soluțiile injectabile.
2. Calitatea sticlei pentru fiole.
3. Stabilitatea chimică a fiolelor.
4. Mărci de sticlă pentru confecționarea fiolelor.
5. Stabilitatea termică a sticlei fiolelor.
6. Pregătirea fiolelor pentru umplere.
7. Spălarea fiolelor în dispozitive cu vid.
8. Spălarea fiolelor cu seringă.
9. Spălarea fiolelor prin metoda de condensare cu vapori de apă.
10. Uscarea fiolelor.

Bloc informativ

Fiolele (ampulae), denumire datorită formei fiolelor, sînt vase de sticlă care pot fi închise. Fiolele au forme variabile și sunt prevăzute cu o prelungire efilată, care permite umplerea și golirea lor. Fiolele obișnuite au forma cilindrică, o capacitate între 1 și 20cm³ în care se conține și se păstrează în condiții sterile o singură doză de medicament. În același scop se utilizează flacoane de sticlă, prevăzute cu dop de cauciuc și cu o garnitură metalică aplicată, care asigură etanșetatea. Acestea pot conține o singură doză sau adesea mai multe doze de medicament. Mai răspîndite sînt fiolele cu volumul între 1 și 10 ml, din care majoritatea o alcătuiesc fiolele cu volumul mic. Ele pot fi de forma cilindrică, cu unul sau două capilare. Se cunosc 3 tipuri de fiole: - tipul A (formă cilindrică, fund plat), cu două variante: închisă și deschisă; - tipul B (formă cilindrică, fund emisferic); - tipul C (fiole cu două capilare la capete).

Apreciind calitatea sticlei fiolelor se determină mai întîi stabilitatea chimică și termică, mare însemnătate are topirea rapidă, transparența și lipsa culorii.

Stabilitatea chimică a sticlei fiolelor uneori poate fi determinată deja după aspect. În timpul stocării pe sticlă apare o membrană umedă, care treptat transformă silicații în alcalii. Dioxidul de carbon reacționează cu alcaliile, formînd carbonați ale metalelor alcaline, care după uscare, formează pete sau cristale, îndeosebi, pe suprafața in-

ternă a fiolelor. Astfel de fiole se rebutează.

Nici o marcă de sticlă pentru fabricarea fiolelor nu rezistă schimbărilor care apar după contactul cu apa, acizi, baze. Sub acțiunea apei are loc hidratarea silicaților și transformarea lor în baze, formate, fie în rezultatul hidrolizei, fie sunt prezente în stare liberă pe suprafață. În sticla de calitate, eliminarea alcaliilor are loc numai din stratul superficial, în timp ce în sticla de calitate inferioară, are loc și din straturile mai adânci. Prin dizolvarea tuturor componentelor sticlei se determină alcalinitatea totală (generală), iar prin dizolvarea numai a unor componente ale sticlei - alcalinitatea parțială.

Acizii, alcaliile, sărurile interacționează cu sticla fiolelor la fel ca și apa. Astfel, acizii diluați neutralizează alcaliile, slăbind acțiunea lor. Intensitatea acțiunii soluțiilor alcaline depinde de concentrația lor: Creșterea alcalinității favorizează dizolvarea silicaților.

Stabilitatea chimică a sticlei fiolelor poate fi determinată prin metodele: cu indicatori (schimbarea culorii), potențiomtric (schimbul pH-ului); gravimetric (masa componentelor spălate din fiolele tarate cu mare precizie) etc. Ca soluție-etalon se utilizează apa purificată, alte soluții de substanțe medicamentoase, care direct contactează cu sticla fiolelor în procesul de preparare și stocare a soluțiilor injectabile.

Pentru fabricarea fiolelor se folosește sticla neutră (SN): din clasa I - SN-1 și SN-3, din clasa a doua SN -2 și AB-1.

Înlăturarea tensiunilor remanente are loc prin recoacere. Recoacerea se realizează în cuptoare, unde fiolele se încălzesc pînă la temperatura aproape de temperatura de topire. Se țin la temperatura dată 7-10 minute, apoi treptat se răcesc pînă la temperatura de 100°C (30 minute), după care se răcesc pînă la temperatura camerei.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru 50-100ml a soluției injectabile în fiole de clorură de sodiu 0,9%, 10% și 20%, dimedrol 1%.

2. Determinați, și după caz ajustați concentrația și pH-ul soluției preparate, filtrați, verificați transparența.

3. Umplerea fiolelor cu soluție se efectuează cu o seringă sterilă. Fiolele se sudează, se sterilizează, se verifică calitatea sudării.

4. Verificați calitatea soluției injectabile în fiole (absența particulelor în suspensie, identificare și dozare, exactitatea umplerii, aspect).

5. Produsul finit se ambalează și se prezintă profesorului, împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de producere de laborator.

Soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, 10% și 20%
(Solutio Natrii chloridi 0,9%, 10% aut 20% pro injectionibus)

Compoziție (FRX, p.536):

Clorură de sodiu 0,9g, 100g, 200g

Apă pentru injecții pînă la 1000ml.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat.

Preparare. Cantitatea calculată de clorură de sodiu se introduce într-un balon cotate steril de 100 sau 100ml, se dizolvă în apă pentru injecții proaspăt fiartă și răcită, după care se ajustează volumul și concentrația.

Dozare. Un volum din soluție corespunzător la 1g clorură de sodiu, se diluează cu apă la 100ml, într-un balon cotate. La 10ml din această soluție se adaugă cromat de potasiu-soluție și se titrează cu nitrat de argint 0,1mol/l pînă la colorație galben-roșietică.

1ml nitrat de argint 0,1mol/l corespunde la 0,005844g NaCl.

Filtrare. Într-un flacon steril printr-un filtru steril de sticlă.

Umplere fiole. Umplerea fiolelor sau flacoanelor sterile (clătite cu o soluție de acid clorhidric diluat 1-2% pentru îndepărtarea alcalinității superficiale, apoi cu apă pentru injecții) se efectuează cu seringă sau cu vid.

Sudare. Sudarea se face imediat după umplere prin întinderea capilarului.

Sterilizare. Soluția injectabilă în fiole se sterilizează în autoclavă la temperatura 120°C timp de 20 minute, dar este satisfăcătoare și sterilizarea la 100°C în vapori fluidenți sau prin fierbere în apă timp de 60 minute.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile se efectuează conform FRX, p.536.

Soluția de clorură de sodiu are pH-ul 5,5-7,0.

Flacoanele și fiolele se etichetează și se ambalează.

Întrebuintări. În Farmacopee este prevăzută soluția izotonică de clorură de sodiu cu o concentrație de 0,9% și două soluții hipertotonice cu concentrații de 10% și 20% clorură de sodiu. Soluția izotonică de clorură de sodiu poartă și denumirea de soluție fiziologică de clorură de sodiu sau ser fiziologic. Soluția fiziologică se administrează sub formă de injecții intramusculare și intravenoase sau perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidroelectrolitic sau ca dizolvant pentru administrarea injectabilă a unor medicamente care se condi-

ționează sub formă de pulbere sau comprimate sterile. Soluția izotonică poate fi înlocuită cu soluții mai complexe cum sînt soluțiile Ringer, Ringer-Locke sau Darow, care conțin pe lîngă clorura de sodiu, clorură de calciu, clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu sau glucoză.

Soluțiile hipertionice se administrează numai intravenos sub formă de injecții sau perfuzii. Administrarea paravenoasă provoacă necroză. Se recomandă în vome postoperatorii, diferite stări patologice care provoacă pierderi de electroliți pentru reglarea echilibrului osmotic celular. Se administrează adesea încălzite la 37-38°C.

Datorită pericolului pe care îl prezintă pentru administrare se etichetează: atenție, soluția hipertonică să se întrebuinteze cu precauție.

Conservare. Loc ferit de lumină.

Soluție injectabilă de Dimedrol 1% **(Solutio dimedroli 1% pro injectionibus)**

Compoziție:

Dimedrol	10g
Apă pentru injecții	pîna la 1000 ml.

Descriere. Lichid transparent incolor.

Preparare. În condiții aseptice se cîntărește 1,0g de dimedrol „pentru injecții”, se trece într-un balon cotat de 100 ml, se dizolvă prin amestecare continuă în ~ 60-70ml apă pentru injecții. Se aduce pîna la cotă cu apă pentru injecții și din nou se amestecă.

Se verifică concentrația dimedrolului, pH-ul.

Se filtrează print-un filtru steril (de sticlă nr.5) într-un recipient steril. Umplerea fiolelor se realizează prin una din metodele cunoscute – cu vid sau cu seringă.

Fiolele se sudează prin întinderea capilarului și se sterilizează cu vapori sub presiune la 120+2°C, 1,0-1,1atm timp de 8-12 minute sau cu vapori fluenți la 100°C timp de 50 minute.

pH-ul se determină potențiomtric. Trebuie să fie - 5,0 - 6,5.

Dozare. 5 ml de preparat se vaporizează complet pe baia de apă într-un vas, reziduul se dizolvă în 10 ml acid acetic glacial. Se adaugă 3ml acetat de mercur și se titrează cu soluție 0,02N acid percloric pîna la culoare verde-albăstruie.

1ml 0,02N acid percloric corespunde 0,005836g dimedrol, care într-un 1ml trebuie să fie 0,0097- 0,0103g.

Randamentul, pierderile materiale și coeficientul de consum se calculează pentru fiecare substanță și materie primă în parte.

Întrebuniări. Urticărie, boala serică, vasculita hemoragică, conjunctivita alergică, rinita vasomotorie, edemul angioneurotic, dermatozele pruriginoase.

Incompatibilități. Alcalii, benzoat de sodiu, hidrocarbonat de sodiu, cafeina și benzoat de sodiu.

Model de bilanț material pentru soluții injectabile în fiole

S-a luat	Unități de măsură			S-a obținut	Unități de măsură		
	g	ml	bucăți		g	ml	bucăți
Fiole			10	Soluție de dimedrol 1 % în 9 fiole	0,09	9	9
Dimedrol	0,5						
Apă pentru injecții		50		Soluție neutilizată	0,4	40	
				Pierderi: soluție de dimedrol 1%	0,01	1	1
Total	0,5	50	10	Total	0,5	50	10

După alcătuirea bilanțului material, produsul finit împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de producție de laborator se prezintă profesorului.

Lucrarea de laborator nr. 27

Tema: Soluții injectabile în fiole preparate fără sterilizare termică.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare a soluțiilor injectabile în fiole fără sterilizare termică.

Întrebări teoretice:

1. Soluții injectabile cu substanțe termolabile. Preparare.
2. Asepsia și asigurarea ei la întreprinderile farmaceutice.
3. Filtrare sterilizantă; tipuri de filtre bacteriene.
4. Soluții injectabile cu substanțe termolabile. Nomenclatura și caracteristica.

Bloc informativ

Fabricarea medicamentelor injectabile se efectuează în condiții aseptice care limitează maximal pătrunderea în forma medicamentoasă a microorganismelor.

În condiții de uzină aceste cerințe sînt asigurate de un complex de măsuri: filtrarea sterilă a aerului și a soluției, sterilizarea cu raze UV, dezinfecția și menținerea curățeniei încăperilor și respectarea igienei personale, etc.

Aseptica se respectă strict pentru toate tipurile de soluții injectabile, indiferent de faptul, sunt supuse ele sterilizării sau nu.

Aseptica are o importanță deosebită și pentru soluțiile injectabile care nu se sterilizează prin metode termice (conțin substanțe active termolabile sau posedă proprietăți bactericide). În plus, sterilizarea suspensiilor și emulsiilor, pulberilor și comprimatelor, prin metode termice nu este posibilă, iar utilizarea altor metode nu se admite.

La prepararea soluțiilor injectabile fără sterilizare termică, un rol deosebit î-l are procesul filtrării prin filtre bacteriene, cînd din soluție sînt complet separate microorganismele, astfel asigurîndu-se sterilitatea și apirogenitatea lor.

Purificarea fină se realizează cu filtre în profunzime, confecționate din asbest, celuloză, fibre de polimeri, de sticlă topită, porțelan etc.)

Filtrarea sterilă se efectuează în filtre, detaliile principale ale cărora sînt suportul și suprafața filtrantă.

Dintre soluțiile injectabile, înfiolate fără sterilizare poate fi menționată soluția de hexametilentetramină de 40%. La temperaturi obișnuite ea este comparativ stabilă, dar la temperaturi ridicate are loc hidroliza.

Substanța folosită la prepararea soluțiilor injectabile trebuie să fie de o calitate mai înaltă decât cel farmaceutic (trebuie să fie chimic pur, aprotic, steril).

Soluțiile de eufilină pentru injecții de 24% și 2,4% se prepară fără stabilizator și se înfiiolează într-un mediu de gaz inert, fără a fi sterilizate.

Soluția de ergotal de 0,05% pentru injecții la fel nu se sterilizează. Se prepară în condiții aseptice prin adăugarea conservantului clorbutanolhidrat 10,5g la 1litru soluție. Soluția se filtrează, se dozează în fiole din sticlă neutră în flux de gaz inert - dioxid de carbon.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru 25-50ml soluție de hexametilentetramină 40%.
2. Determinați și corectați concentrația soluției, verificați transparența, pH-ul.
3. Umplerea fiolelor cu soluția obținută se efectuează cu o seringă sterilă. Fiolele se sudează, se sterilizează, se verifică calitatea sudării.
4. Verificați calitatea soluției injectabile în fiole (absența particulelor în suspensie, identificare și dozare, exactitatea umplerii, aspect).
5. Produsul finit se ambalează și se prezintă profesorului, împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de producere de laborator.

Soluție injectabilă de hexametilentetramină 40% (Solutio Hexamethylentetramini 40% pro injectionibus)

Compoziție:

Hexametilentetramină 400g

Apă pentru injecții până la 1000ml.

Descriere. Soluție limpede, incoloră, cu miros specific.

Preparare. Soluția apoasă de hexametilentetramină la temperatura camerei este comparativ stabilă (posedă proprietăți antiseptice), însă odată cu creșterea temperaturii ușor hidrolizează, formând formaldehidă și amoniac. Deaceia se prepară în condiții strict aseptice, iar soluția obținută nu se sterilizează termic.

Cantitatea calculată de hexametilentetramină (recristalizată din etanol) se cântărește în condiții aseptice, se trece într-un balon cotelat steril, se dizolvă în apă pentru injecții și se aduce cu apă la cotă.

Dozare. Refractometric, după indicele de refracție indicat în anexa 4. Dacă este cazul se aduce la concentrația-standard.

1ml soluție trebuie să conțină 0,388-0,412g hexametilentetramină.

Filtrare prin „filtrul-ciupercă” steril, apoi printr-un filtru steril cu membrană cu mărimea porilor sub 0,3μm.

Umplere fiole. Umplerea fiolelor sterile (prelucrate cu soluție de acid clorhidric diluat 1-2% pentru îndepărtarea alcalinității superficiale, apoi clătite cu apă pentru injecții) se efectuează cu seringă.

Sudare. Sudarea se face prin întinderea capilarului.

Sterilizare. Soluția injectabilă în fiole nu se sterilizează. Etichetă suplimentară „Preparat aseptič”.

Controlul calității. Controlul calității soluției injectabile se efectuează conform DAN.

pH-ul soluției de hexametilentetramină trebuie să fie 7,2-8,2.

Întrebuințări.

Datorită pericolului pe care îl prezintă pentru administrare se etichetează: atenție, soluția hipertonică să se întrebuințeze cu precauție.

Conservare. La temperaturi sub +20°C.

Lucrarea de laborator nr. 28

Tema: Soluții injectabile preparate pe solvenți neapoși.

Scopul lucrării: Însușirea metodelor de preparare și standardizare a soluțiilor injectabile pe solvenți neapoși.

Întrebări teoretice

1. Prepararea soluțiilor uleioase pentru injecții în condiții de uzină.
2. Solvenții neapoși și cosolvenții, folosiți pentru prepararea soluțiilor injectabile uleioase.
3. Soluții uleioase în fiole.
4. Suspensii și emulsii sterile fabricate industrial.
5. Aprecierea calității soluțiilor injectabile în fiole.

Bloc informativ

În formularea soluțiilor injectabile uneori este necesară eliminarea apei în totalitate, sau în parte, în primul rând datorită factorilor de solubilitate, reacțiilor hidrolitice sau pentru realizarea unui efect prelungit.

În aceste cazuri se recurge la utilizarea unor vehicule anhidre sau la asocierea lor cu apa pentru injecții. Se consideră vehicule neapoase o serie de lichide care sunt sau nu miscibile cu apa. Dintre cele lipofile (nemiscibile cu apa) cele mai importante sînt uleiurile vegetale și minerale și unii derivați cum ar fi oleatul de etil. Uleiurile vegetale sunt amestecuri de esteri ai acizilor grași nesaturați, fluide la +20°C, limpezi, de culoare galben-deschis, fără miros. Au marele avantaj că nu posedă toxicitate, se absorb mai mult sau mai puțin lent. Se pot steriliza la 140-160°C timp de 2-3 ore. În uleiuri se pot adăuga substanțe antiseptice și antioxidanți, ca tocoferoli, butilhidroxianisol, hidrochinona. Cu utilizare mai largă sunt: uleiul de măsline, uleiul de susan, uleiul de germeni de porumb, uleiul de ricin, uleiul de arahide, uleiul de soia, uleiul de semințe de bumbac etc. FR X indică indicii de calitate prevăzuți pentru două uleiuri vegetale: la p.464 pentru uleiul de floarea-soarelui, la p.827 - pentru uleiul de ricin. Unul dintre dezavantajele cele mai mari ale uleiurilor vegetale este că se conservă greu, se autooxidează ușor (rîncezește), iar la temperaturi sub -5°C se tulbură și nu mai pot fi utilizate.

Solvenții miscibili cu apa sînt lichide care singure sau împreună cu apa permit o mai bună dizolvare a substanțelor active sau micșorează viteza de degradare a unor substanțe în apă. Principalii solvenți anhidri, miscibili cu apa sunt: alcoolul etilic, glicerolul, propilen-

glicolul, polietilenglicolii lichizi, dimetilacetamida, glicofurolul etc.

Un solvent anhidru este selectat în baza aceluiași criterii ca și în cazul solvenților apoși: capacitatea de dizolvare a substanței active, polaritate, densitate, viscozitate, miscibilitate, activitate de solvatare, acțiune fiziologică și toxicitate, stabilitate, puritate.

Majoritatea solvenților anhidri nu pot fi injectați singuri, ci în asocieră cu apa sau amestec de solvenți.

Unii autori clasifică solvenții neapoși în: uleiuri grase, alcoolii (mono- și poliatomici), eteri și esteri, amide, sulfoxizi și sulfoni.

Prepararea soluțiilor injectabile pe solvenți nemiscibili cu apa se deosebește prin unele particularități:

- uleiul vegetal înainte de a fi utilizat ca solvent la prepararea unei soluții injectabile se sterilizează;
- substanța activă se dizolvă în uleiul semirăcit, deseori pentru a favoriza dizolvarea se introduc cosolvenți ca: alcoolul benzilic, benzil-benzoatul;
- umplerea fiolelor se realizează numai cu seringă.

Unii solvenți, care se referă la grupa eterilor și esterilor folosiți ca substituenți ai uleiurilor, sunt cu vîscozitatea mai mică. Dintre ei fac parte esterii etilici ai acizilor oleic, linoleic, esterul octilic al acidului levulic, esterul izopropilic al acidului miristic etc. Oleatul de etil, izopropilmiristatul asigură o acțiune prolongată a preparatelor hormonale, a antibioticelor și totodată prelungesc, termenul lor de valabilitate.

Suspensiile injectabile sînt preparate farmaceutice sterile, lichide, constituite dintr-un sistem dispers, format dintr-o fază solidă (substanțe active) insolubilă, suspendată într-o fază lichidă (solvenți), destinate administrării parenterale (s.c. sau i.m.). Mărima particulelor substanțelor active, ca factor primordial al stabilității suspensiilor injectabile trebuie să fie cuprinsă între 5-80μm, fără să coboare sub 5μm pentru a nu provoca embolii. Cantitatea de substanță activă dispersată variază în limite largi de la 0,5 la 5% (unele pînă la 30%), respectîndu-se concentrația optimă terapeutică și obținerea dispersiilor ușor de injectat.

Fabricarea suspensiilor se efectuează prin: - procedee fizice, de micropulverizare, cînd substanța solidă se pulverizează foarte fin și se dispersează în vehicul; - procedee chimice, de precipitare, cînd substanța solidă se dizolvă într-un sistem de solvenți, iar pentru cristalizarea lor se adaugă un alt solvent „contrar”; - procedee de preparare sub formă de suspensie uscată (substanțele termolabile

sunt supuse sau liofilizării, sau pulberea se condiționează direct în recipientul steril); - suspendarea substanței active într-o soluție saturată de clorură de sodiu.

Pentru condiționarea primară a suspensiilor injectabile se preferă în general flacoanele cu gât larg și cu un spațiu gol mai mare, pentru a permite omogenizarea prin agitare înainte de injectare. Sterilizarea suspensiilor injectabile, în marea majoritate nu se efectuează prin încălzire, deoarece favorizează depolimerizarea macromoleculelor, dizolvarea parțială sau totală a unor substanțe, iar după răcire se modifică omogenitatea și are loc creșterea cristalelor.

Dacă suspensiile trebuie omogenizate se utilizează mori coloidale sau microomogenizatoare.

Controlul calității suspensiilor conform FRX, p.510-514.

Lucrul practic independent

Lucrul practic se îndeplinește în conformitate cu planul individual.

1. Alcătuiți prescripția de lucru pentru prepararea a 10 fiole (1 sau 2ml) cu soluție injectabilă de camfor 20%.
2. Determinați și corectați concentrația soluției, verificați transparența, pH-ul.
3. Umplerea fiolelor cu soluția obținută se efectuează cu o seringă sterilă. Fiolele se sudează, se sterilizează, se verifică calitatea sudării.
4. Verificați calitatea soluției injectabile în fiole (absența particulelor în suspensie, identificare și dozare, exactitatea umplerii, aspect).
5. Produsul finit se ambalează și se prezintă profesorului, împreună cu darea de seamă, alcătuită sub forma unui Regulament de producere de laborator.

Soluție injectabilă de camfor uleioasă 20% (Soluțio Camphorae oleosae 20% pro injectionibus)

Compoziție:

Camfor 200g
Ulei de persic pînă la 1000 ml.

Descriere. Lichid incolor, de culoare galben-deschis, cu miros caracteristic de camfor.

Preparare. Particularitatea preparării soluțiilor uleioase constă în sterilizarea preliminară a uleiului în dulapul de uscare, la temperatura 180°C - 200°C, timp de 30 minute.

Camforul se triturează în prealabil într-un mojar steril, se dizolvă prin amestecare în ulei semirăcit (temperatura sub +40°C).

Dozare: 1ml soluție trebuie să conțină 0,19-0,21g camfor.

Filtrare. Se recomandă filtrarea soluției prin filtrul-druc (sub presiune). În lipsa lui se filtrează printr-un filtru steril de hârtie. Filtrarea se face la temperatura sub 40°C.

Umplere fiole. Umplerea fiolelor se efectuează cu seringă fără a se atinge capilarul.

Sudare fiole. Sudarea fiolelor - prin metoda întinderii capilarului. (În producere calitatea sudării se verifică sub vid).

Sterilizare fiole. Sterilizarea fiolelor se face în autoclavă la 100°C timp de 60 minute. După sterilizare se verifică etanșietatea fiolelor prin cufundarea lor rapidă în soluția apoasă de săpun. (În caz de fisuri, exteriorul fiolelor bine sudate se spală de ulei).

Conservare: La loc ferit de lumină.

Întrebări pentru evaluarea cunoștințelor

1. Ce schimbări au loc în interiorul fiolelor sub acțiunea soluțiilor neutre, acide și alcaline? Cum se va schimba pH-ul soluțiilor?
2. Când și cum se face recoacerea fiolelor?
3. Determinarea stabilității chimice și termice a sticlei fiolelor.
4. Metode de spălare a fiolelor.
5. Obținerea apei pentru injecții în condiții de uzină.
6. Apa demineralizată. Metode de preparare.
7. Cerințe înaintate către medicamentele parenterale uleioase.
8. Oleatul de etil. Proprietăți și întrebuintări.
9. Când și în ce soluții injectabile se folosește etanolul?
10. Ce alcooli poliatomici se folosesc în calitate de solvenți la prepararea soluțiilor injectabile?
11. Substanțe ce asigură stabilitatea soluțiilor injectabile.
12. Stabilizarea soluțiilor injectabile cu substanțe ușor oxidabile.
13. În ce soluții injectabile se admite adăugarea conservanților? Ce substanțe posedă calitatea de conservanți în formele injectabile?
14. Ce filtre și materiale filtrante se folosesc la purificarea soluțiilor injectabile în condiții de uzină?
15. Teoria „sterilizării mecanice”, materiale filtrante și instalații folosite în acest scop.
16. Umplerea fiolelor. Metode. Avantaje și dezavantaje.
17. Metode de sudare a fiolelor. Avantaje și dezavantaje.

Bibliografie:

1. FARMACOPEEA ROMÂNĂ, ediția a X-a., Editura medicală, București, 2008, 1315p.
2. Popovici Adriana. Curs de tehnologie farmaceutică. Vol.IV, ed.2-a, Târgu Mureș, 1999, 862p.
3. Lupuleasa D., Popovici I. Tehnologie farmaceutică. Polirom, Iași, 1997. 607p.
4. Fica C. Îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1983. 439p.
5. Matcovschi C, Procopișin V. Parii B., Compendium medicamentorum. Tipografia Centrală, Chișinău, 2001. 1152p.
6. Dumitrescu A, Lupuleasa D, Hîrjău V, Petcovici P. Tehnică Farmaceutică. Lucrări practice. Bucuresti, 1995. 167p.
7. Popovici A, Tokes Bela, Papp I, Suciuc G. Reologia formelor farmaceutice. Ed.medicală, Bucuresti, 1986. 345p.
8. Trif A, Curtui V. Compendiu de botanică medicală, Ed. Brumar, Timisoara. 1997.
9. Bonnefoi M., Burgat V., Petit C. Pharmacie galenique, E.N.V. Toulouse. 1991.
10. Cuparencu B., Plesca L. Contribuții la studiul farmacodinamic al soluțiilor hipertone, in: Actualități în Farmacologie și Fiziopatologie, Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1995. p.225-234.
11. Matcovschi C., Parii B. Procopișin V. Ghid farmacoterapeutic, Chișinău, 2006.
12. GRECU I., ELENA CUREA: Stabilitatea medicamentelor, Editura Medicală București, 1994.
13. LEUCUTA S.: Tehnologia formelor farmaceutice, Editura Dacia Cluj-Napoca, 1995.
14. LEUCUTA S.: Tehnologie farmaceutică industrială, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2001.
15. POPOVICI A., BAN I. Tehnologie farmaceutică, Editura Tipour, Târgu-Mureș, 2004.
16. SIPOS E., CIURBA A. Tehnologie farmaceutică pentru Asistenți de farmacie, 2003.
17. www.armonianaturii.ro
18. www.medic-book.com
19. www.naturaplant.ro
20. www.terapii_naturiste.com.
21. www.terapeut.ro.

ANEXE

Anexa 1

Extras din Tabelele alcoolimetrice nr.2 GOST Densitatea soluției hidroalcoolice în dependență de temperatura și conținutul relativ (după volum) de alcoolul etilic la temperatura +20°C

Temperatura C°	Conținutul alcoolului etilic la 20 C° în %v			
	96	95	94	93
	Densitatea soluției hidro-alcoolice, g/ml			
+40	0.78993	0.79386	0.79763	0.80126
28	0.80043	0.80437	0.80817	0.81184
27	0.80132	0.80526	0.80907	0.81274
26	0.80222	0.80616	0.80997	0.81364
25	0.80310	0.80705	0.81087	0.81453
24	0.80397	0.80793	0.81175	0.81451
23	0.80485	0.80881	0.81263	0.81630
22	0.80573	0.80969	0.81351	0.81718
21	0.80660	0.81075	0.81439	0.81805
20	0.80748	0.81144	0.81526	0.81893
19	0.80834	0.81230	0.81612	0.81979
18	0.80920	0.81316	0.81698	0.82065
17	0.81007	0.81403	0.81784	0.82151
16	0.81094	0.81490	0.81871	0.82238
15	0.81181	0.81578	0.81959	0.82325
14	0.81267	0.81664	0.82046	0.82413
13	0.81354	0.81751	0.82133	0.82499
12	0.81441	0.81837	0.82219	0.82586
11	0.81527	0.81923	0.82305	0.82672
10	0.81613	0.82009	0.82391	0.82758
9	0.81698	0.82094	0.82476	0.82843
8	0.81783	0.82179	0.82561	0.82928
7	0.81868	0.82264	0.82646	0.83013
6	0.81953	0.82349	0.82731	0.83098
5	0.82037	0.82433	0.82815	0.83181
4	0.82120	0.82516	0.82897	0.83264
3	0.82203	0.82598	0.82980	0.83346
2	0.82286	0.82681	0.83062	0.83428
1	0.82368	0.82763	0.83144	0.83510
0	0.82450	0.82845	0.83226	0.83592
-1	0.8253	0.8293	0.8330	0.8367
-25	0.8451	0.8491	0.8528	0.8564

Extras din Tabelele alcoolimetrice nr.3 GOST
Conținutul relativ de alcool etilic (după volum) în funcție de indicațiile
alcoolometrului din sticlă și temperatură

Temperatura în °C	Indicațiile alcoolometrului în %							
	96,5	96,0	95,0	90,0	70,0	60,0	50,0	40,0
	Conținutul alcoolului etilic la 20°C (după volum)							
+40	91,92	91,33	90,15	84,49	63,23	52,77	42,32	31,94
30	94,31	93,76	92,66	87,31	66,59	56,45	46,20	36,00
29	94,54	93,99	92,91	87,59	67,03	56,80	46,58	36,39
28	94,76	94,22	93,15	87,87	67,36	57,16	49,96	36,79
27	94,99	94,45	93,39	88,14	67,69	57,52	47,33	37,19
26	95,22	94,68	93,63	88,41	68,02	57,88	47,71	37,59
25	95,44	94,91	93,87	88,68	68,35	58,24	48,09	38,00
24	95,65	95,13	94,10	88,95	68,69	58,59	48,47	38,40
23	95,86	95,35	94,33	89,22	69,01	58,95	48,85	38,80
22	96,08	95,57	94,55	89,48	69,34	59,30	49,24	39,20
21	96,29	95,79	94,78	89,74	69,67	59,65	49,52	39,60
20	96,50	96,00	95,00	90,00	70,00	60,00	50,00	40,00
19	96,70	96,20	95,21	90,25	70,33	60,35	50,38	40,40
18	96,89	96,41	95,42	90,50	70,66	60,70	50,76	40,80
17	97,07	96,61	95,64	90,75	70,99	61,05	51,13	41,20
16	97,29	96,82	95,85	91,01	71,31	61,40	51,51	41,60
15	97,49	97,02	96,06	91,26	71,64	61,74	51,88	42,01
14	97,68	97,21	96,27	91,50	71,96	62,09	52,26	42,41
13	97,86	97,40	96,47	91,75	72,28	62,44	52,63	42,81
12	98,05	97,60	96,68	91,99	72,60	62,60	62,78	53,00
11	98,24	97,79	96,88	92,23	72,92	63,12	53,37	43,61
10	98,42	97,97	97,07	92,47	73,24	63,46	53,74	44,01
9	98,59	98,15	97,26	92,70	73,55	63,80	54,10	44,40
8	98,76	98,33	97,45	92,93	73,87	64,14	54,46	44,80
7	98,93	98,51	97,64	93,16	74,18	64,48	54,82	45,19
6	99,10	98,68	97,83	93,39	74,49	64,81	55,18	45,58
5	99,27	98,86	96,01	93,61	74,80	65,14	55,54	45,96
4	99,44	99,03	98,19	93,83	75,10	65,47	55,90	46,34
3	99,60	99,19	98,36	94,05	75,40	65,80	56,25	46,72
2	99,76	99,36	98,54	94,26	75,51	66,13	56,60	47,10
1	99,92	99,52	98,71	94,47	76,01	66,46	56,95	47,48
0		99,68	98,88	94,68	76,31	66,79	57,30	47,66
-1		99,80	99,00	94,90	76,60	67,1	57,6	48,2
-2		100,0	99,2	95,1	76,9	67,4	58,0	48,6
-3			99,4	95,3	77,2	67,7	58,3	49,0

-4			99,5	95,5	77,5	68,0	58,7	49,4
-5			99,7	95,7	77,7	68,4	59,0	49,8
-6			99,9	95,9	78,0	68,7	59,3	50,1
-7			100,0	96,1	78,3	69,0	59,7	50,5
-8				96,3	78,6	69,3	60,0	50,9
-9				96,5	78,9	69,6	60,4	51,3
-10				96,7	79,2	69,9	60,7	51,6

Extras din Tabelele alcoolimetrice nr.4 GOST
Conținutul relativ de alcool etilic (după volum) în dependență de
indicatiile alcoolometrului metallic și temperatura soluției

Temperatura în °C	Indicat după spiritometrul metallic							
	102,0	101,2	96,4	58,6	44,8	40,0	87,2	63,0
	Concentrația alcoolului etilic la 20°C în %-volum							
+40	91,5	91,1	88,6	63,9	52,6	48,2	83,4	63,0
30	93,8	93,4	91,1	67,3	56,2	51,9	86,2	70,5
29,5	93,9	93,5	91,2	76,4	56,3	52,0	86,3	70,7
29	94,0	93,6	91,3	67,6	56,5	52,2	86,4	70,9
28,5	94,1	93,7	91,5	67,8	56,7	52,4	86,6	71,0
28	94,3	93,8	91,6	67,9	56,9	52,6	86,7	71,2
27,5	94,4	93,9	91,7	68,1	57,0	52,7	86,9	71,3
27	94,5	94,0	91,8	68,2	57,2	52,9	87,0	71,5
26,5	94,6	94,1	92,0	68,4	57,4	53,1	87,1	71,6
26	94,7	94,2	92,1	68,6	57,5	53,3	87,3	71,8
25,5	94,8	94,3	92,2	68,7	57,7	53,4	87,4	72,0
25	94,9	94,4	92,3	68,9	57,9	53,6	87,5	72,1
24,5	95,0	94,6	92,4	69,0	58,1	53,8	87,7	72,3
24	95,1	94,8	92,6	69,2	58,2	54,0	87,8	72,4
23,5	95,2	94,9	92,8	69,4	58,4	54,2	87,9	72,6
23	95,3	95,0	92,8	69,5	58,6	54,3	88,1	72,2
22,5	95,4	95,1	92,9	69,7	58,7	54,5	88,2	72,9

Factori si indici de refractie

Concen- -tratia, %	Denumirea preparatului					
	Hexameten- tetramină		Glucoza (anhidră)		Clorură de calciu	
	n	F	n	F	n	F
1	1,3346	0,00164	1,3344	0,00142	1,3342	0,00120
2	1,3363	0,00164	1,3358	0,00142	1,3354	0,00120
3	1,3380	0,00165	1,3373	0,00142	1,3366	0,00120
4	1,3396	0,00165	1,3387	0,00142	1,3377	0,00117
5	1,3413	0,00165	1,3401	0,00142	1,3388	0,00116
6	1,3429	0,00165	1,3415	0,00142	1,3400	0,00116
7	1,3446	0,00165	1,3429	0,00142	1,3411	0,00116
8	1,3463	0,00166	1,3444	0,00142	1,3422	0,00115
9	1,3480	0,00166	1,3458	0,00142	1,3434	0,00115
10	1,3497	0,00166	1,3472	0,00142	1,3445	0,00115
11	1,3513	0,00166	1,3486	0,00142	1,3457	0,00115
12	1,3529	0,00166	1,3500	0,00142	1,3469	0,00115
13	1,3547	0,00167	1,3515	0,00142	1,3480	0,00115
14	1,3564	0,00167	1,3529	0,00142	1,3491	0,00115
15	1,3581	0,00167	1,3543	0,00142	1,3502	0,00115
16	1,3597	0,00167	1,3557	0,00142	1,3514	0,00115
17	1,3614	0,00167	1,3571	0,00142	1,3524	0,00114
18	1,3632	0,00168	1,3586	0,00142	1,3536	0,00114
19	1,3649	0,00168	1,3600	0,00142	1,3547	0,00114
20	1,3666	0,00168	1,3614	0,00142	1,3556	0,00114
21	1,3683	0,00168	1,3628	0,00142	1,3568	0,00113
22	1,3700	0,00168	1,3642	0,00142	1,3580	0,00114
23	1,3719	0,00169	1,3657	0,00142	1,3591	0,00113
24	1,3736	0,00169	1,3671	0,00142	1,3601	0,00113
25	1,3753	0,00169	1,3685	0,00142	1,3611	0,00112
26	1,3769	0,00169	1,3699	0,00142	1,3623	0,00113
27	1,3786	0,00169	1,3713	0,00142	1,3633	0,00112
28	1,3806	0,00170	1,3728	0,00142	1,3643	0,00112
29	1,3823	0,00170	1,3742	0,00142	1,3655	0,00112
30	1,3840	0,00170	1,3756	0,00142	1,3666	0,00112
31	1,3857	0,00170	1,3770	0,00142	1,3677	0,00112
32	1,3874	0,00170	1,3784	0,00142	1,3688	0,00112
33	1,3894	0,00171	1,3799	0,00142	1,3698	0,00111
34	1,3911	0,00171	1,3813	0,00142	1,3708	0,00111

35	1,3929	0,00171	1,3827	0,00142	1,3719	0,00111
36	1,3946	0,00171	1,3841	0,00142	1,3729	0,00111
37	1,3963	0,00171	1,3855	0,00142	1,3738	0,00110
38	1,3984	0,00172	1,3870	0,00142	1,3749	0,00110
39	1,4002	0,00172	1,3884	0,00142	1,3759	0,00110
40	1,4018	0,00172	1,3898	0,00142	1,3769	0,00109

Continuare anexa 4

Concen -trația	Acid ascorbic		Cofeină și benzoat de sodiu		Sulfat de magneziu	
	n	F	n	F	n	F
1	1,3346	0,00162	1,3350	0,00200	1,3339	0,00090
2	1,3360	0,00150	1,3370	0,00199	1,3348	0,00090
3	1,3376	0,00153	1,3390	0,00199	1,3357	0,00090
4	1,3390	0,00150	1,3410	0,00199	1,3366	0,00090
5	1,3408	0,00156	1,3430	0,00199	1,3375	0,00090
6	1,3423	0,00155	1,3449	0,00199	1,3384	0,00090
7	1,3437	0,00153	1,3469	0,00199	1,3393	0,00090
8	1,3450	0,00150	1,3488	0,00198	1,3402	0,00090
9	1,3468	0,00153	1,3508	0,00198	1,3411	0,00090
10	1,3482	0,00152	1,3528	0,00198	1,3420	0,00090
11			1,3548	0,00198	1,3429	0,00090
12			1,3568	0,00198	1,3438	0,00090
13			1,3586	0,00197	1,3447	0,00090
14			1,3606	0,00197	1,3456	0,00090
15			1,3626	0,00197	1,3465	0,00090
16			1,3645	0,00197	1,3474	0,00090
17			1,3665	0,00197	1,3483	0,00090
18			1,3683	0,00196	1,3492	0,00090
19			1,3702	0,00196	1,3501	0,00090
20			1,3722	0,00196	1,3510	0,00090
21					1,3519	0,00090
22					1,3528	0,00090
23					1,3537	0,00090
24					1,3546	0,00090
25					1,3555	0,00090
26					1,3564	0,00090
27					1,3573	0,00090
28					1,3582	0,00090
29					1,3591	0,00090
30					1,3600	0,00090

Concentratia, %	Novocaină		Novocainamidă	
	N	F	n	F
1	1,3352	0,00221	1,3353	0,00230
2	1,3374	0,00221	1,3376	0,00230
3	1,3396	0,00221	1,3399	0,00230
4	1,3418	0,00221	1,3422	0,00230
5	1,3440	0,00220	1,3445	0,00230
6	1,3462	0,00220	1,3468	0,00230
7	1,3484	0,00220	1,3495	0,00230
8	1,3506	0,00220	1,3514	0,00230
9	1,3528	0,00220	1,3440	0,00230
10	1,3550	0,00220	1,3460	0,00230

Adnotare :

**n - indicele de refractie a solutiei apoase a preparatului,
F - factorul solutiei apoase (valoarea de crestere a
indichelui de refractie la mărirea concentratiei cu 1 %).**

**Determinarea concentrației etanolului după temperatura de fierbere
(presiunea 760mm Hg)**

Tempe- ratura de fierbe- re °C	Con- cen- tratia etanolu- lui, %	Tempe- ratura de fierbe- re, °C	Con- cen- tratia etano- lului, %	Tem- pera- tura de fierbe- re, °C	Con- cen- tratia etano- -lului %	Tem- pera- tura de fierbe- re, °C	Con- cen- tratia etano- lului %
99,3	1	87,1	25	82,9	49	80,5	73
98,3	2	86,8	26	82,8	50	80,4	74
97,4	3	86,6	27	82,7	51	80,3	75
96,6	4	86,4	28	82,6	52	80,2	76
96,0	5	86,1	29	82,5	53	80,1	77
95,1	6	85,9	30	82,4	54	80,0	78
94,3	7	85,6	31	82,3	55	79,9	79
93,7	8	85,4	32	82,2	56	79,8	80
93,0	9	85,2	33	82,1	57	79,7	81
92,5	10	85,0	34	82,0	58	79,6	82
92,0	11	84,9	35	81,9	59	79,5	83
91,5	12	84,6	36	81,8	60	79,45	84
91,1	13	84,4	37	81,7	61	79,4	85
90,7	14	84,3	38	81,6	62	79,3	86
90,5	15	84,2	39	81,5	63	79,2	87
90,0	16	84,1	40	81,4	64	79,1	88
89,5	17	83,9	41	81,3	65	79,0	89
89,1	18	83,8	42	81,2	66	78,85	90
88,8	19	83,7	43	81,1	67	78,8	91
88,5	20	83,5	44	81,0	68	78,7	92
88,1	21	83,3	45	80,9	69	78,6	93
87,8	22	83,2	46	80,8	70	78,5	94
87,5	23	83,1	47	80,7	71	78,3	95
87,2	24	83,0	48	80,6	72		

Adnotare. Dacă indicațiile barometrului diferă de 760mm c.Hg, se face corecția la diferența dintre indicațiile barometrului și presiunea atmosferică normală (0,04°C pentru fiecare 1mm c. Hg). Dacă presiunea nu depășește 760mm c.Hg corecția se adaugă la temperatura stabilită, dacă presiunea este mai mare de 760mm Hg corecția se scade din temperatura stabilită.

Anexa 6**Coeficienți de mărire a volumului la dizolvarea unor substanțe medicamentoase**

Substanța medicamentoasă, g	Coeficientul de creștere a volumului, ml/g
Glucoză anhidrică	0,64
Glucoză(cu conținut de apă 10%)	0,69
Hexametilentetramină	0,78
Gluconat de calciu	0,50
Clorură de calciu	0,58
Acid ascorbic	0,61
Cafeină și benzoat de sodiu	0,65
Sulfat de magneziu	0,50
Clorură de sodiu	0,33
Novocainamidă	0,83
Eufilină	0,70

Anexa 7**Calculul pentru prepararea soluțiilor concentrate după masă/volum (pentru 1 litru soluție)**

Substanța medicamentoasă	Concentrația soluției, %	Densitatea	Cantitatea	
			substanță, g	apă, ml
Glucoză	5	0,0182	50	968
Glucoză	10	1,0341	100	934,0
Glucoză	20	1,0680	200	869,0
Glucoză	40	1,1498	400	749,0
Hexametilentetramină	10	1,0212	100	921,0
Hexametilentetramină	20	1,0421	200	842,0
Hexametilentetramină	40	1,0880	400	688,0
Gluconat de calciu	10	1,0441	100	944,0
Clorură de calciu	5	1,0202	50	970,0
Clorură de calciu	10	1,0411	100	941,0
Clorură de calciu	20	1,0780	200	878,9
Clorură de calciu	50	1,2066	500	707,0
Acid ascorbic	5	1,0180	50	968,0
Cafeină și benzoat de sodiu	10	1,0341	100	934,0
Cafeină și benzoat de sodiu	20	1,0730	200	873,0
Sulfat de magneziu	10	1,0481	100	948,0
Sulfat de magneziu	20	1,0930	200	893,0

Sulfat de magneziu	25	1,1159	250	866,0
--------------------	----	--------	-----	-------

Anexa 8

Dependența densității soluțiilor apoase de acizi, baze, amoniac și glicerol de concentrație (la temperatura de 20°C).

Soluții de acid sulfuric

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,2525	68,0	1,5874
1,0	1,0051	35,0	1,2599	69,0	1,5989
2,0	1,0118	36,0	1,2684	70,0	1,6105
3,0	1,0184	37,0	1,2769	71,0	1,6221
4,0	1,0250	38,0	1,2855	72,0	1,6338
5,0	1,0317	39,0	1,2941	73,0	1,6456
6,0	1,0385	40,0	1,3028	74,0	1,6574
7,0	1,0453	41,0	1,3116	75,0	1,6692
8,0	1,0522	42,0	1,3205	76,0	1,6810
9,0	1,0591	43,0	1,3294	77,0	1,6927
10,0	1,0661	44,0	1,3384	78,0	1,7042
11,0	1,0731	45,0	1,3476	79,0	1,7158
12,0	1,0802	46,0	1,3569	80,0	1,7272
13,0	1,0874	47,0	1,3663	81,0	1,7383
14,0	1,0947	48,0	1,3758	82,0	1,7491
15,0	1,1020	49,0	1,3854	83,0	1,7594
16,0	1,1094	50,0	1,3951	84,0	1,7693
17,0	1,1168	51,0	1,4049	85,0	1,7786
18,0	1,1243	52,0	1,4148	86,0	1,7872
19,0	1,1318	53,0	1,4248	87,0	1,7951
20,0	1,1394	54,0	1,4350	88,0	1,8022
21,0	1,1471	55,0	1,44535	89,0	1,8087
22,0	1,1548	56,0	1,4557	90,0	1,8144
23,0	1,1626	57,0	1,4662	91,0	1,8195
24,0	1,1704	58,0	1,4768	92,0	1,8240
25,0	1,1783	59,0	1,4875	93,0	1,8279
26,0	1,1862	60,0	1,4983	94,0	1,8312
27,0	1,1942	61,0	1,5091	95,0	1,8337
28,0	1,2023	62,0	1,5200	96,0	1,8355
29,0	1,2104	63,0	1,5310	97,0	1,8364
30,0	1,2185	64,0	1,5421	98,0	1,8361
31,0	1,2267	65,0	1,5533	99,0	1,8342
32,0	1,2349	66,0	1,5646	100,0	1,8305
33,0	1,2432	67,0	1,5760		

Valoarea α

pt	α	pt	α	pt	α
1,0000	0,00021	1,3000	0,00075	1,6000	0,00091
1,0500	0,00037	1,3500	0,00078	1,6500	0,00095
1,1000	0,00050	1,4000	0,00079	1,7000	0,00099
1,1500	0,00061	1,4500	0,00082	1,7500	0,00107
1,2000	0,00068	1,5000	0,00085	1,8000	0,00109
1,2500	0,00073	1,5500	0,00088		

Soluții de acid azotic

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	35,0	1,2140	70,0	1,4134
1,0	1,0036	36,0	1,2205	71,0	1,4176
2,0	1,0091	37,0	1,2270	72,0	1,4218
3,0	1,0146	38,0	1,2335	73,0	1,4258
4,0	1,0201	39,0	1,2399	74,0	1,4298
5,0	1,0256	40,0	1,2463	75,0	1,4337
6,0	1,0312	41,0	1,2527	76,0	1,4375
7,0	1,0369	42,0	1,2591	77,0	1,4413
8,0	1,0427	43,0	1,2655	78,0	1,4450
9,0	1,0485	44,0	1,2719	79,0	1,4486
10,0	1,0543	45,0	1,2783	80,0	1,4521
11,0	1,0602	46,0	1,2847	81,0	1,4555
12,0	1,0661	47,0	1,2911	82,0	1,4589
13,0	1,0721	48,0	1,2975	83,0	1,4622
14,0	1,0781	49,0	1,3040	84,0	1,4655
15,0	1,0842	50,0	1,3100	85,0	1,4686
16,0	1,0903	51,0	1,3160	86,0	1,4716
17,0	1,0964	52,0	1,3219	87,0	1,4745
18,0	1,1026	53,0	1,3278	88,0	1,4773
19,0	1,1088	54,0	1,3336	89,0	1,4800
20,0	1,1150	55,0	1,3393	90,0	1,4826
21,0	1,1213	56,0	1,3449	91,0	1,4850
22,0	1,1276	57,0	1,3505	92,0	1,4873
23,0	1,1340	58,0	1,3560	93,0	1,4892
24,0	1,1404	59,0	1,3614	94,0	1,4912
25,0	1,1469	60,0	1,3667	95,0	1,4932
26,0	1,1534	61,0	1,3719	96,0	1,4952
27,0	1,1600	62,0	1,3769	97,0	1,4974
28,0	1,1666	63,0	1,3818	98,0	1,5008
29,0	1,1733	64,0	1,3866	99,0	1,5056

30,0	1,1800	65,0	1,3913	100,0	1,5120
31,0	1,1867	66,0	1,3959		
32,0	1,1934	67,0	1,4004		
33,0	1,2002	68,0	1,4048		
34,0	1,2071	69,0	1,4091		

Valoarea α

pt	α	pt	α	pt	α
1,0000	0,00021	1,2000	0,00081	1,4000	0,00144
1,0500	0,00036	1,2500	0,00096	1,4500	0,00162
1,1000	0,00050	1,3000	0,00112	1,5000	0,00175
1,1500	0,00056	1,3500	0,00128		

Solutii de acid clorhidric

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	14,0	1,0675	28,0	1,1392
1,0	1,0032	15,0	1,0725	29,0	1,1443
2,0	1,0082	16,0	1,0776	30,0	1,1493
3,0	1,0132	17,0	1,0827	31,0	1,1544
4,0	1,0181	18,0	1,0878	32,0	1,1593
5,0	1,0230	19,0	1,0929	33,0	1,1643
6,0	1,0279	20,0	1,0980	34,0	1,1691
7,0	1,0327	21,0	1,1031	35,0	1,1741
8,0	1,0376	22,0	1,1083	36,0	1,1789
9,0	1,0425	23,0	1,1135	37,0	1,1837
10,0	1,0474	24,0	1,1187	38,0	1,1885
11,0	1,0526	25,0	1,1239	39,0	1,1933
12,0	1,0574	26,0	1,1290	40,0	1,1980
13,0	1,0624	27,0	1,1342		

Valoarea α

pt	%	pt	%	pt	%
1,0000	0,00021	1,0800	0,00041	1,1400	0,00057
1,0200	0,00026	1,1000	0,00046	1,1600	0,00064
1,0400	0,00031	1,1200	0,00052	1,1800	0,00070
1,0600	0,00036				

Soluții de acid acetic

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,0428	68,0	1,0678
1,0	0,9996	35,0	1,0438	69,0	1,0682
2,0	1,0012	36,0	1,0449	70,0	1,0685

3,0	1,0025	37,0	1,0459	71,0	1,0687
4,0	1,0040	38,0	1,0469	72,0	1,0690
5,0	1,0055	39,0	1,0479	73,0	1,0693
6,0	1,0069	40,0	1,0488	74,0	1,0694
7,0	1,0083	41,0	1,0498	75,0	1,0696
8,0	1,0097	42,0	1,0507	76,0	1,0698
9,0	1,0111	43,0	1,0516	77,0	1,0699
10,0	1,0125	44,0	1,0525	78,0	1,0700
11,0	1,0139	45,0	1,0534	79,0	1,0700
12,0	1,0154	46,0	1,0542	80,0	1,0700
13,0	1,0168	47,0	1,0551	81,0	1,0699
14,0	1,0182	48,0	1,0559	82,0	1,0698
15,0	1,0195	49,0	1,0567	83,0	1,0696
16,0	1,0209	50,0	1,0575	84,0	1,0693
17,0	1,0223	51,0	1,0582	85,0	1,0689
18,0	1,0236	52,0	1,0590	86,0	1,0685
19,0	1,0250	53,0	1,0597	87,0	1,0680
20,0	1,0263	54,0	1,0604	88,0	1,0675
21,0	1,0276	55,0	1,0611	89,0	1,0668
22,0	1,0288	56,0	1,0618	90,0	1,0661
23,0	1,0301	57,0	1,0624	91,0	1,0652
24,0	1,0313	58,0	1,0631	92,0	1,0643
25,0	1,0326	59,0	1,0637	93,0	1,0632
26,0	1,0338	60,0	1,0642	94,0	1,0619
27,0	1,0349	61,0	1,0648	95,0	1,0605
28,0	1,0361	62,0	1,0653	96,0	1,0588
29,0	1,0372	63,0	1,0658	97,0	1,0570
30,0	1,0384	64,0	1,0662	98,0	1,0549
31,0	1,0395	65,0	1,0666	99,0	1,0524
32,0	1,0406	66,0	1,0671	100,0	1,0498
33,0	1,0417	67,0	1,0675		

Valoare α (pînă la 80%)

pt	α	pt	α	pt	α
1,0000	0,00020	1,0300	0,00051	1,0600	0,00082
1,0100	0,00031	1,0400	0,00063	1,0700	0,00099
1,0200	0,00042	1,0500	0,00073		

Solutii de amoniac

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	12,0	0,9501	24,0	0,9101
1,0	0,9939	13,0	0,9466	25,0	0,9070
2,0	0,9895	14,0	0,9430	26,0	0,9040
3,0	0,9852	15,0	0,9398	27,0	0,9010
4,0	0,9811	16,0	0,9362	28,0	0,8980
5,0	0,9770	17,0	0,9329	29,0	0,8950
6,0	0,9730	18,0	0,9295	30,0	0,8920
7,0	0,9690	19,0	0,9261	31,0	0,8890
8,0	0,9651	20,0	0,9229	32,0	0,8860
9,0	0,9612	21,0	0,9195	33,0	0,8828
10,0	0,9575	22,0	0,9164	34,0	0,8799
11,0	0,9539	23,0	0,9131	35,0	0,8765

Valoarea α

ρt	α	ρt	α	ρt	α
1,0000	0,00020	0,9500	0,00036	0,9000	0,00060
0,9900	0,00019	0,9400	0,00041	0,8900	0,00063
0,9800	0,00022	0,9300	0,00044	0,8800	0,00066
0,9700	0,00026	0,9200	0,00050		
0,9600	0,00030	0,9100	0,00056		

Solutii de hidroxid de sodiu

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	17,0	1,1861	34,0	1,3696
1,0	1,0095	18,0	1,1972	35,0	1,3799
2,0	1,0207	19,0	1,2082	36,0	1,3900
3,0	1,0318	20,0	1,2191	37,0	1,4001
4,0	1,0428	21,0	1,2301	38,0	1,4108
5,0	1,0538	22,0	1,2411	39,0	1,4201
6,0	1,0648	23,0	1,2520	40,0	1,4300
7,0	1,0758	24,0	1,2629	41,0	1,4398
8,0	1,0869	25,0	1,2738	42,0	1,4494
9,0	1,0979	26,0	1,2848	43,0	1,4590
10,0	1,1089	27,0	1,2956	44,0	1,4685
11,0	1,1199	28,0	1,3064	45,0	1,4779
12,0	1,1309	29,0	1,3172	46,0	1,4873
13,0	1,1419	30,0	1,3279	47,0	1,4970
14,0	1,1530	31,0	1,3385	48,0	1,5065
15,0	1,1641	32,0	1,3490	49,0	1,5159
16,0	1,1751	33,0	1,3594	50,0	1,5253

Valoarea α

pt	α	pt	α	pt	α
1,0000	0,00022	1,2000	0,00053	1,4000	0,00066
1,0500	0,00034	1,2500	0,00057	1,4500	0,00068
1,1000	0,00043	1,3000	0,00060	1,5000	0,00072
1,1500	0,00048	1,3500	0,00063		

Solutii de hidroxid de potasiu

%	α	%	α	%	α
0,0	0,9982	17,0	1,1566	34,0	1,3300
1,0	1,0073	18,0	1,1663	35,0	1,3408
2,0	1,0164	19,0	1,1761	36,0	1,3516
3,0	1,0255	20,0	1,1859	37,0	1,3625
4,0	1,0346	21,0	1,1985	38,0	1,3735
5,0	1,0438	22,0	1,2058	39,0	1,3845
6,0	1,0530	23,0	1,2158	40,0	1,3956
7,0	1,0622	24,0	1,2258	41,0	1,4068
8,0	1,0714	25,0	1,2360	42,0	1,4180
9,0	1,0807	26,0	1,2462	43,0	1,4293
10,0	1,0901	27,0	1,2564	44,0	1,4407
11,0	1,0994	28,0	1,2667	45,0	1,4521
12,0	1,1088	29,0	1,2771	46,0	1,4635
13,0	1,1183	30,0	1,2876	47,0	1,4750
14,0	1,1278	31,0	1,2981	48,0	1,4866
15,0	1,1374	32,0	1,3087	49,0	1,4983
16,0	1,1470	33,0	1,3193	50,0	1,5099

Valoare α

pt	α	pt	α	pt	α
1,0000	0,00020	1,2000	0,00052	1,4000	0,00068
1,0500	0,00030	1,2500	0,00054	1,4500	0,00070
1,1000	0,00040	1,3000	0,00058	1,5000	0,00074
1,1500	0,00047	1,3500	0,00063		

Solutii de glicerol

%	ρ	%	ρ	%	ρ
0,0	0,9982	34,0	1,0833	68,0	1,1752
1,0	1,0066	35,0	1,0860	69,0	1,1780
2,0	1,0030	36,0	1,0887	70,0	1,1808
3,0	1,0053	37,0	1,0914	71,0	1,1836
4,0	1,0077	38,0	1,0941	72,0	1,1863
5,0	1,0101	39,0	1,0968	73,0	1,1890

6,0	1,0125	40,0	1,0995	74,0	1,1917
7,0	1,0149	41,0	1,1022	75,0	1,1944
8,0	1,0173	42,0	1,1049	76,0	1,1971
9,0	1,0197	43,0	1,1075	77,0	1,1996
10,0	1,0221	44,0	1,1102	78,0	1,2025
11,0	1,0246	45,0	1,1122	79,0	1,2052
12,0	1,0271	46,0	1,1155	80,0	1,2079
13,0	1,0295	47,0	1,1182	81,0	1,2106
14,0	1,0320	48,0	1,1209	82,0	1,2133
15,0	1,0345	49,0	1,1236	83,0	1,2160
16,0	1,0370	50,0	1,1263	84,0	1,2187
17,0	1,0395	51,0	1,1290	85,0	1,2214
18,0	1,0420	52,0	1,1317	86,0	1,2241
19,0	1,0445	53,0	1,1344	87,0	1,2268
20,0	1,0470	54,0	1,1371	88,0	1,2294
21,0	1,0495	55,0	1,1398	89,0	1,2320
22,0	1,0520	56,0	1,1425	90,0	1,2347
23,0	1,0545	57,0	1,1452	91,0	1,2374
24,0	1,0571	58,0	1,1479	92,0	1,2401
25,0	1,0597	59,0	1,1506	93,0	1,2428
26,0	1,0622	60,0	1,1533	94,0	1,2455
27,0	1,0648	61,0	1,1560	95,0	1,2482
28,0	1,0674	62,0	1,1587	96,0	1,2508
29,0	1,0700	63,0	1,1614	97,0	1,2534
30,0	1,0727	64,0	1,1642	98,0	1,2559
31,0	1,0753	65,0	1,1670	99,0	1,2584
32,0	1,0780	66,0	1,1697	100,0	1,2609
33,0	1,0806	67,0	1,1724		

Valoarea α

<u>pt</u>	<u>α</u>	<u>pt</u>	<u>α</u>	<u>pt</u>	<u>α</u>
1,0000	0,00021	1,1000	0,00042	1,2000	0,00060
1,0500	0,00035	1,1500	0,00052	1,2500	0,00061

Extras din Farmacopea Română ed. X

PULVERES

Pulberi

Pulberile sînt preparate farmaceutice solidă alcătuite din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sînt folosite ca atare sau divizate în doze unitare.

Pulberile simple conțin o singură substanță activă; pulberile compuse conțin un amestec de substanțe active.

Pulberile se pot administra pe cale orală sau se pot aplica pe piele sau pe mucoase pudre).

Preparare. Substanțele, în prealabil uscate (dacă este cazul), se aduc la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, prin pulverizare și cernere, apoi se omogenizează prin amestecare în cazul pulberilor divizate, amestecul obținut se repartizează în doze unitare.'

La prepararea pulberilor compuse, substanțele se amestecă în ordinea crescîndă a maselor, cu excepția substanțelor cu densitate mare, care se adaugă la început. Cînd masa pulberii depășește 20 g, cernerea finală este obligatorie: În general, substanțele se pulverizează fără reziduu; un eventual reziduu se pulverizează din nou și se încorporează în amestec.

Substanțele folosite la prepararea pulberilor efervescente se usucă, în prealabil, conform prevederilor din monografia respectivă, astfel încît umiditatea lor să fie de cel mult 1,0%.

Substanțele foarte active se prepară sub formă de pulberi titrate, (1:10 sau 1:100), prin diluare cu lactoză uscată.

Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (IX.F.1) și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Omogenitate. Pulberile trebuie să prezinte un aspect uniform; întinse în strat subțire pe o lamă de sticlă și examinate cu lupa (4,5x) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule.

Gradul de finețe al pulberii. Se determină cu ajutorul sitelor standard numerotate convențional în funcție de dimensiunea laturilor interioare ale ochiurilor (în milimetri), de numărul de ochiuri corespunzător pe centimetru pătrat și de diametrul sîrmei (în milimetri), conform tabelului 1.

<i>Numărul sitei</i>	<i>Grad de finețe</i>	<i>Latura interioară a ochiului (în milimetri)</i>	<i>Numărul de ochiuri pe centimetru pătrat</i>	<i>Diametrul sirmei (în milimetri)</i>
I	fragmente mari	6,8	1,292	2,5
II	fragmente mijlocii	4,0	3,18	1.6
III	fragmente mici	2,0	11.1	1.0
IV	pulbere grosioară	0,8	59,1	0,5
V	pulbere mijlocie	0,315	362	0.2
VI	pulbere semifină	0,25	595	0,16
VII	pulbere fină	0,16	1478	0,1
VIII	pulbere foarte fină	0,12	2500	0,08
IX	pulbere extrafină	0,08	5910	0,05

Uniformitatea fineții pulberilor se determină astfel: 20g pulbere se introduc în sita prevăzută cu capac și recipient; specificată în monografia respectivă și se agită, dacă nu se prevede altfel, timp de 20 min.

Reziduul de la cernere obținut cu sita specificată nu trebuie să fie mai mare de 5% și nu trebuie să fie mai mic de 60% cu sita superioară, dacă nu se prevede altfel.

Observație. Pentru pulberile la care mărimea particulelor este mai mică decât dimensiunea sitei IX sau pentru cele la care se prevede o anumită formă cristalină se pot folosi și alte metode prevăzute în monografia respectivă.

Masa totală pe recipient. Se efectuează în cazul pulberilor nedivizate. Se cântărește individual conținutul din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Masa declarată pe recipient	Abateri admise
pină la 10 g	±5%
10 g pină la 50 g.	±3%
50g pina la 100 g	±2%
100g si mai mult de 100 g	±1%

Uniformitatea masei. La pulberile divizate se cîntărește individual conținutul a 20 de doze și se calculează masa medie. Față de masa medie calculată masa individuală poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în coloana A din tabelul III; pentru cel mult două doze se admit abaterile procentuale prevăzute în coloana B din tabelul III.

Tabelul III

Masa medie	Abateri admise	
	A	B
pina la 300 mg	± 10%	±15%
300 mg pina la 1g	± 7,5%	±11,25%
1g pina la 10g	± 5%	±7,5%
10g pina la 50g	± 3%	±4,5%

Sterilitate. Pulberile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilitatii” (IX.F.2).

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă.

Pentru pulberile compuse nedivizate, față de conținutul în substanță activă declarat, dacă nu se prevede altfel, se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul IV:

Tabelul IV

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abateri admise
Pina la 0,1%	± 7,5%
0,1% pina la 0,5%	± 5%
0,5% si mai mult de 0.5%	± 3%

Pentru pulberile compuse divizate, față de conținutul în substanță activă declarat, dacă nu se prevede altfel, se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul V:

Conținut declarat în substanță activă	Abatere admisă
pină 1a 10 mg	±10%
10 mg pină la 100 mg	±7,5%
100 mg și mai mult de 100	±5%mg

Pentru pulberile simple, conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografia substanței respective.

Conservare. În recipiente bine închise.

Pulberile efervescente se păstrează în recipiente închise etanș sau în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante.

SOLUTIONES

Soluții

Soluțiile medicamentoase sînt preparate farmaceutice lichide, care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenți; sînt destinate administrării interne sau externe.

Preparare. Soluțiile se prepară prin dizolvarea substanțelor active în solventul prevăzut și completarea la masa specificată (m/m). După dizolvare, dacă este cazul, soluțiile se filtrează.

Ordinea și modul de dizolvare se efectuează în funcție de natura și proprietățile substanțelor active; substanțele volatile sau substanțele cu miros puternic se adaugă la sfîrșit.

Solvenții cei mai folosiți sînt: apă, alcool, gîicerol și uleiuri vegetale. Ori de cîte ori se prescriu soluții fără să se specifice solventul se folosește apa, în cazul soluțiilor apoase și uleiul de floare-soarelui, în cazul soluțiilor uleioase.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. solubilizanți, agenți pentru corectarea gustului, mirosului și pentru ajustarea pH-ului, conservanți antimicrobieni potriviți).

Cînd se prepară soluții cu substanțe toxice sau puternic active, în cantități mai mici de 50 mg, se folosesc soluțiile titrate (1:10 sau 1:100) ale acestor substanțe, Soluțiile titrate ale substanțelor toxice sau puternic active se păstrează în dulapul Venena respectiv Separanda, alături de substanțele corespunzătoare.

Pentru măsurarea componentelor lichide în picături se folosește picătorul normal.

Descriere. Soluțiile medicamentoase sînt lichide limpezi, cu mirosul, culoarea și gustul caracteristice componentelor.

pH-ul soluțiilor apoase se determina potențimetric.

Masa totală pe recipient. Se determină prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul 1

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 25 g	±5%
25 g pină la 50 g	±3%
50 g pină la 500 g	±2%
500 g și mai mult de 500 g	±%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanța activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanța activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	±7,5%
0,1% pină la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente bine închise,

SIRUPI **Siropuri**

Siropurile sînt preparate farmaceutice lichide cu un conținut crescut în zahăr, de consistență vîscoasă, destinate administrării interne.

Preparare. Siropurile se prepară prin dispersarea substanțelor active sau a extractelor vegetale în soluții concentrate de zahăr sau în siropul simplu și completarea la masa prevăzută (m/m).

Se pot folosi substanțe auxiliare (de ex, agenți pentru corectarea gustului, mirosului și pentru creșterea viscozității, con-

servanți antimicrobieni potriviți).

Dacă este necesar, siropurile se prepară prin încălzire și se filtrează imediat în recipiente uscate, de capacitate mică.

Descriere. Siropurile sînt lichide limpezi sau slab opalescente, cu mirosul, gustul și culoarea caracteristice componentelor.

Densitate relativă. Se determină conform prevederilor de la „Densitate relativă” (IX.0.3).

Indice de refracție. Se determină conform prevederilor de la „Indice de refracție” (IX.C.5:6).

Masa totală pe recipient. Se determină prin cântărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

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

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanța activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanța activă (%)	Abatere admisă
pîna la 0,1%	±7,5%
0,1% pîna la 0,5%	±5%
0,5% și mai mult de 0,5%	±3%

Conservare. În recipiente cu o capacitate de cel mult 1 000 ml, bine închise, complet umplute, la S — 15 °C.

La siropurile cu o concentrație în zahăr mai mică decît aceea prevăzută la siropul simplu, se adaugă 1,5% amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de n-propil, în proporție de 9:1 sau alți conservanți antimicrobieni potriviți. Pe eticheta recipientului trebuie să se menționeze conservantul antimicrobian adăugat.

TINCTURAE

Tincturi

Tincturile sînt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice, obținute prin extracția produselor vegetale.

Preparare. Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul, unei prealabile degresări.

Prepararea tincturilor se efectuează prin macerare, macerare repetată sau prin percolare.

Tincturile care au o stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate- sau prin diluarea extractelor fluide.

Solventul folosit la extracție este, în general, alcoolul diluat, în unele cazuri acidulat. Se pot folosi și alte concentrații ale alcoolului sau amestecuri de solvenți prevăzuți în monografia respectivă.

Raportul între masa produsului vegetal și a solventului de extracție este de 1 :10 (m/m), pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin substanțe puternic active și de 1 :5 (m/m), pentru tincturile preparate din alte produse vegetale.

Macerare. Peste produsul vegetal, adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă solventul sau amestecul de solvenți prevăzuți, într-un vas bine închis. Se ține la temperatura camerei timp de zece zile, agitînd de 3 — 4 ori pe zi. Lichidul extractiv se decantează și reziduul se presează. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează, evitînd pierderile prin evaporare.

Pe o probă filtrată se determină principiile active și, dacă este cazul, se diluează cu solvent la concentrația prevăzută.

Macerare repetată. Peste produsul vegetal, adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă, se adaugă succesiv părți egale din volumul total de solvent prevăzut și se ține la temperatura camerei, într-un vas bine închis. Lichidul extractiv se separă, produsul vegetal se presează și se adaugă porțiunea următoare de solvent. Lichidele extractive reunite și omogenizate se lasă să sedimenteze la 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează, evitînd pierderile prin evaporare.

Pe o probă filtrată se dozează conținutul în principii active și, dacă este cazul, se diluează cu solventul respectiv la concentrația prevăzută.

Percolare. Produsul vegetal respectiv se aduce la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă. În continuare, pentru

fiecare gram de produs vegetal se folosesc pentru umectare 0,5 ml din solventul prevăzut, se amestecă și se lasă la temperatura camerei timp de 3 h, într-un vas bine închis. Se trece prin sita I și se introduce în percolator, presînd ușor, se adaugă treptat solvent, pînă cînd acesta începe să curgă prin robinetul inferior deschis, iar deasupra amestecului se mai află un strat de lichid. Robinetul se închide, se lasă în repaus timp de 24 h, apoi se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie astfel reglată încît în 24 h să se obțină 1,5 g soluție extractivă pentru fiecare gram de produs vegetal. Pe toată perioada extracției produsul vegetal trebuie să fie acoperit cu solvent. Percolarea se efectuează pînă se obține masa de tinctura prevăzută în monografia respectivă, se lasă în repaus la temperatura de 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează. Pe o probă filtrată se dozează conținutul în principii active și, dacă este cazul, se diluează cu solventul respectiv la concentrația prevăzută.

Descriere. Tincturile sînt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice componentelor produsului vegetal din care s-au preparat și solventului folosit la extracție. Prin diluare cu apă, unele tincturi devin opalescente sau se tulbură.

Fer. Cel mult 0,001%

3 g tinctură se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (R) Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, -se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

Metale grele. Cel mult 0,001%.

1g tinctură se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (JR).

Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C. 13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Alcool. Se determină conform prevederilor de la „Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice” (IX.C, 18).

Reziduu prin evaporare. 10g tinctură se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cîntărire, cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cîntărită, se usucă la 105 CC timp de 3 h, se cîntărește și se raportează la 100 g tinctură.

Conservare. în recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină.

Tincturile a căror masă este mai mare de 250 g se conservă

la temperaturi cuprinse între 8 °C și 15 eC

Observație. Dacă prin păstrare tincturile formează sedimente se folosește lichidul decantat cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

EXTRACTA

Extracte vegetale

Extractele vegetale sînt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului și aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau la consistența prevăzută.

Dependent de consistența pot fi: extracte fluide; extracte moi care conțin cel mult 20% materii volatile; extracte uscate care conțin cel mult 5% materii volatile.

Preparare. Produsul vegetal adus la gradul de mărunțire prevăzut în monografia respectivă este supus, dacă este cazul, unei prealabile degresări.

Solvenții folosiți la extracție sînt: apa acidulată sau apa alcalinizată; alcoolul diluat; în unele cazuri acidulat, eterul etc;

Prepararea extractelor fluide se efectuează prin macerare, macerare repetată sau prin percolare, conform prevederilor de la monografia Tincturae și cu următoarele precizări:

La prepararea extractelor fluide prin percolare se folosesc 100 g produs vegetal din care se obține separat o primă fracțiune de 80 g lichid extractiv. Se continuă percolarea pînă la epuizarea completă a produsului vegetal. Percolatele astfel obținute se concentrează, sub presiune redusă, la o temperatură care să nu depășească 50 °C pînă la îndepărtarea solventului de extracție. Reziduul se dizolvă în prima fracțiune și se completează cu același solvent la 100 g sau la concentrația în principii active prevăzută. Extractele obținute se lasă la temperatura de 5 — 10 °C timp de 6 zile și se filtrează, evitînd pierderile prin evaporare.

Prepararea extractelor moi și uscate se efectuează prin supunerea soluțiilor extractive, obținute prin macerare, macerare repetată sau prin percolare, la diferite tratamente pentru îndepărtarea substanțelor balast și concentrarea prin distilare sub presiune redusă la o temperatură care să nu depășească 50 OC.

În cazul extractelor moi, soluțiile extractive se concentrează pînă la obținerea unei mase vîscoase care conține cel mult 20% materii volatile.

În cazul extractelor uscate, după îndepărtarea solventului de extracție prin distilare, reziduul se usucă în vid, la o temperatură care să nu depășească 50 °C, pînă la obținerea extractului uscat care conține cel mult 5 % materii volatile.

Extractele moi și uscate care conțin principii foarte active se dozează și se-aduc prin diluare cu pulberi inerte, solubile și nehigroscopice, la concentrația în principii active prevăzută.

Descriere. Extractele fluide sînt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice componentelor produsului vegetal din care s-au preparat. Sînt miscibile cu solventul folosit la preparare; se tulbură prin diluare cu apă.

Extractele moi sînt preparate vîscoase, semisolide, colorate, cu aspect uniform (întinse pe o placă nu trebuie să prezinte particule solide).

Extractele uscate se prezintă sub formă de pulberi, cu aspect uniform, sub formă de lamele sau de masă spongioasă care se pulverizează ușor; sînt higroscopice.

Extractele moi și uscate sînt aproape complet solubile în solventul folosit la preparare.

Fer. Extracte fluide. cel mult 0,1%.

0,3 g extract fluid se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

Fer. Extracte moi și uscate. Cel mult 0,04%.

0,5 g extract moale, în prealabil extract uscat se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) se completează cu apă la 50 ml. 7,5 ml din această soluție completată cu apă la 10 ml se compară cu 3 ml soluție-etalon completată cu apă la 10 ml (0,03 mg ion fer).

Metale grele. Extracte fluide. Cel mult 0,01%.

0,1 g extract fluid se evaporă la sicitate și se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul obținut la calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) și completat cu apă la 10 ml, se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Metale grele. Extracte moi, uscate. Cel mult 0.04%.

0,5 g extract moale, în prealabil uscat la 105 °C timp de 3 h sau 0.5g extract uscat se calcinează cu acid sulfuric (R). Reziduul obținut la

calcinare, prelucrat conform prevederilor de la „Controlul limitelor pentru impurități anorganice” (IX.C.13) se completează la 200 ml cu apă. 10 ml din aceasta soluție se compară cu 10 ml soluție-etalon (0,01 mg ion plumb).

Alcool (pentru extractele fluide). Se determină conform prevederilor de la „Concentrația în alcool a preparatelor farmaceutice” (IX.C.18).

Reziduu prin evaporare. 2g extract fluid se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cântărire, cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cântărită; se usucă la 105 °C timp de 3 h, se cântărește și se raportează la 100 g extract fluid.

Pierdere prin uscare. Extracte moi. Cel mult 20,0%. Extracte uscate. Cel mult 5,0%.

1g extract moale amestecat într-o fiolă de cântărire cu 2g nisip (R) sau 1g extract uscat se țin la 105 °C timp de 3h, se cântăresc și se raportează la 100 g extract.

Conservare. În recipiente de capacitate mică, bine închise, ferit de lumină, la 8-15 °C.

Observații. Extractele fluide se mai pot prepara și prin dizolvarea extractelor uscate și aducerea la concentrația în principii active prevăzută.

Extractele fluide, prin păstrare, pot forma sedimente, în acest caz se folosește lichidul decantat cu condiția ca acesta să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

UNGUENTA

Unguente

Unguentele sînt preparate farmaceutice semisolide destinate aplicării pe piele sau pe mucoase, în scop terapeutic sau de protecție; sînt constituite din excipienți (baze de unguent) în care se pot încorpora substanțele active.

În funcție de gradul de dispersie al substanțelor active, unguentele pot fi: unguente-soluții, unguente-emulsii, unguente-suspensii sau unguente cu mai multe faze.

Dacă faza dispersată depășește 25% din masa unguentului, unguentele-suspensii sînt denumite paste,

Dacă faza apoasă depășește 10% din masa unguentului, unguentele-emulsii sînt denumite creme.

Bazele de unguent pot fi: baze liposolubile (grase), baze emulsii, (apă înuleiși ulei în apă) și baze hidrosolubile.

Preparare. Baze de unguent. Componentele bazelor de

unguent grase se topesc, se filtrează, dacă este necesar, și se amestecă pînă la răcire.

Bazele de unguent emulsie apa în idei se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă pînă la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent emulsie ulei în apă se prepară prin dispersarea fazei grase topite în faza apoasă în care a fost în prealabil încorporat emulgatorul și se amestecă pînă la răcire. Ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură.

Bazele de unguent hidrosolubile se prepară în funcție de caracteristicile componentelor respective.

Substanțele active se dispersează în bazele de unguent în funcție de proprietățile acestora și de scopul terapeutic urmărit.

Se pot folosi antioxidanți și conservanți antimicrobieni potriviți.

Unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară cu baze de unguent cu proprietăți emulsive sau peliculogene; se folosesc metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Descriere. Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen și să prezinte culoarea și mirosul caracteristice componentelor.

Omogenitate. Unguentul întins în strat subțire pe o lamă de sticlă și examinat cu lupa (4,5 X) nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de unguent care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, care se întinde într-un strat subțire pe o lamă. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 50 μm; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 100 μm.

pH-ul unguentelor trebuie să fie cuprins între 4,5 și 8,5; se determină potențiometric.

Masa totală pe recipient. Se determina prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 10 g	± 10%
10 g pina la 25 g	± 5%
25 g pînă la 50 g	± 3%
50 g și mai mult de 50 g	± 2%

Sterilitate. În cazul unguentelor sterile se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilitatii”

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă. Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină ia 0,1%	± 7,5%
0,1% pină la 0,5%	± 5%
0,5% și mai mult de 0,5%	± 3%

Conservare. În recipiente bine închise, la cel mult 25°C.

EMULSIONES

Emulsii

Emulsiile sînt preparate farmaceutice lichide, mai mult sau mai puțin vîscoase, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor emulgatori și destinate administrării interne sau externe.

Emulsiile pot fi: emulsii ulei în apă și emulsii apă în ulei. Pentru administrarea internă se folosesc numai emulsiile ulei în apă.

Emulsiile în compoziția cărora intră săpunuri sau alte substanțe cu acțiune emolientă, analgezică sau revulsivă și care sînt destinate aplicării pe piele se numesc **linimente**.

Preparare. Emulgatorul se dizolvă în faza externă și în aceasta se dispersează, printr-o metodă adecvată, faza internă; emulsia formată se completează cu faza externă la masa prevăzută (m/m). În fiecare din cele două faze se pot dizolva una sau mai multe substanțe active.

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. stabilizanți, agenți pentru creșterea viscozității, conservanți antimicrobieni potriviți). Emulsiile destinate administrării interne pot

conține agenți pentru corectarea gustului și a mirosului.

Dacă în prescripția medicală se prevede ca vehicul emulsia uleioasă (Emulsio oleosa), aceasta se prepară prin triturarea la mojar a 10 părți ulei de floarea-soarelui cu 5 părți gumă arabică deenzimată pulverizată și 7,5 părți apă. După formarea emulsiei primare, se adaugă, treptat și în porțiuni mici, apă pînă la 100 părți.

Descriere. Emulsiile au aspect lăptos și omogen. Culoarea, mirosul și gustul sînt caracteristice componentelor. Diluate cu faza externă, în proporție de 1: 10, emulsiile trebuie să rămînă omogene (examinare cu lupa 4,5 x).

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de valoarea declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 25 g	± 5%
25g pina la 50g	± 3%
50g pina la 500g	± 2%.

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină ia 0,1%	± 7,5%
0,1% pină la 0,5%	± 5%
0,5% și mai mult de 0,5%	± 3%

Conservare. În recipiente bine închise, la 8 — 15 °C.

Observație. Pe etichetele recipientelor care conțin emulsii trebuie să se menționeze „A se agita înainte de administrare”.

SUSPENSIONES

Suspensii

Suspensiile sînt preparate farmaceutice lichide, constituite din una sau mai multe substanțe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid și destinate administrării interne sau externe.

Preparare. Substanțele solide, aduse la un grad de finețe corespunzător scopului și modului de administrare, se dispersează în mediu de dispersie lichid printr-o metodă adecvată și se completează la masa prevăzută (m/m).

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. umectanți, agenți pentru creșterea viscozității, agenți de floclurare, coloranți, conservanți antimicrobieni potriviți). Suspensiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului și a mirosului.

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea (IX.F.I) și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Descriere. Suspensiile sînt preparate fluide, opace, omogene după agitare. Culoarea, mirosul și gustul sînt caracteristice componentelor.

Mărimea particulelor. Se determină prin examinarea la microscop a unei mase de preparat, care conține aproximativ 10 mg substanță activă suspendată, întinsă într-un strat subțire pe lama de microscop. 90% din particulele examinate trebuie să prezinte un diametru de cel mult 50 μm; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 180 μm

Stabilitate. Suspensiile pot sedimenta în timp după o agitare timp de 1—2 min trebuie să se disperseze și să-și mențină omogenitatea pe durata administrării.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

<i>Masa declarată pe recipient</i>	<i>Abatere admisă</i>
pină la 25g	±5%
25g pînă la 50g	±3%

Dozare. Se efectuează conform prevederilor din monografia respectivă». Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de

valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în tabelul II:

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină la 0,1%	± 7,5%
0,1% pină la 0,5%	± 5%
0,5% și mai mult de 0,5%	± 3%

Conservare. În recipiente bine închise.

Observații. Suspensiile oftalmice trebuie să corespundă prevederilor de la Oculoguttae.

Suspensiile injectabile trebuie să corespundă prevederilor de la Iniectionabilia.

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor trebuie să corespundă prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Pe etichetele recipientelor care conțin suspensii trebuie să se menționeze „A se agita înainte de administrare”. În cazul substanțelor puternic active sau toxice, masa prelucrată sub formă de suspensie nu trebuie să depășească doza maximă pentru 24 h.

CAPSULAE

Capsule

Capsulele sînt preparate farmaceutice formate din învelișuri care conțin doze unitare de substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sînt destinate administrării pe cale orală*.

Gelatina și amidonul folosite la prepararea învelișului capsulelor precum și substanțele folosite pentru ajustarea consistenței acestora trebuie să corespundă prevederilor din farmacopee sau din alte normative de calitate. Se pot folosi și alte substanțe auxiliare cum ar fi: agenți de opacifiere, tensioactivi, conservanți antimicrobieni potriviți, precum și coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

În formula de preparare, talcul trebuie să fie de cel mult 3%, acidul stearic de cel mult 1%, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu de cel mult 1% și aerosilul de cel mult 10% din masa conținutului capsulei.

* Capsulele care se administrează pe alte căi (de ex.: capsule rectale, capsule vaginale) necesită condiții speciale de formulare, preparare și prezentare; condițiile de calitate ale acestora sînt menționate în normativele produselor respective.

În funcție de natura învelișului, capsulele pot fi: capsule gelatinoase (tari și moi) sau capsule amilacee (casete).

Descriere. Capsulele gelatinoase tari (capsule operculate) sînt preparate din gelatină; au formă de cilindri alungiți, rotunjiți la capete, care se închid prin îmbucare. Conțin de obicei amestecuri de substanțe sub formă de pulberi sau granulate.

Capsulele gelatinoase moi (perle) sînt constituite dintr-un înveliș continuu și moale de gelatină; au formă sferică sau ovală.

Conțin substanțe active lichide sub formă de pastă sau substanțe solide în soluție.

Capsulele amilacee (cașete) sînt preparate din amidon; au formă de cilindri plați a căror diametru, puțin diferite ca mărime, permit închiderea acestora prin suprapunere și ușoară apăsare. Conțin substanțe sau amestecuri de substanțe sub formă de pulberi.

Dezagregare (IX.E.1). Capsulele gelatinoase gastrosolubile trebuie să se dezagrege în apă, în cel mult 30 min, dacă nu se prevede altfel.

Capsulele gelatinoase enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție (R) în 120 min, dacă nu se prevede altfel și trebuie să se dezagrege în pancreatină-soluție alcalină (R) în cel mult 60 min.

Capsulele amilacee trebuie să se transforme în apă într-o masă moale după 30 s (IXJS.1. — metoda B).

Uniformitatea masei. Se efectuează luînd în lucru 20 de capsule. Se cîntărește o capsulă intactă, se deschide, se îndepărtează conținutul și se cîntărește învelișul capsulei. În cazul capsulelor gelatinoase moi, după îndepărtarea conținutului; învelișul se spală, în prealabil, cu eter sau cu alt solvent potrivit* se usucă pînă cînd nu se mai percepe mirosul de solvent, apoi se cîntărește. Diferența dintre cele două cîntăriri reprezintă masa conținutului capsulei. Determinarea se repetă pe încă 19 capsule și se calculează masa medie a conținutului capsulei.

Față de masa medie calculată, masa individuală a conținutului unei capsule poate prezenta abaterile procentuale prevăzute în coloanele A din tabelul I; pentru cel mult două capsule se admit abaterile procentuale prevăzute în coloanele B.

Tabelul I

Masa medie a conținutului capsulei	Abateri admise			
	Capsule gelatinoase		Capsule amilacee	
	A	B S	A	B
pînă la 300 mg	±10%	±20%	±15%	±30%
300 mg și mai mult	±7,5%	±15%	±12%	±24%

Dozare. Dacă nu se prevede altfel, se folosește pulberea din 20 de capsule, cărora li se determină în prealabil masa medie a conținutului. Conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Față de conținutul declarat în substanță activă se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II.

Tabelul II

Conținut declarat în substanța activă pe capsulă	Abateri admise
pînă la 10 mg	±10%
10mg pînă la 100 mg	±7.5%
100 mg și mai mult de 100 mg	±5%.

Conservare. În recipiente bine închise.

Observații. Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede uniformitatea conținutului în substanță activă pe capsulă.

Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede testul de dizolvare (IX.E.2J).

GRANULATA

Granulate

Granulatele sînt preparate farmaceutice solide, constituite din particule de formă neregulată, vermiculară, cilindrică sau sferică; conțin substanțe active și substanțe auxiliare și sînt destinate administrării pe cale orală.

În funcție de tehnologia de preparare granulatele pot fi: zaharuri granulate și granulate acoperite.

Zaharurile granulate sînt constituite din agregate de substanțe active, zahăr și alte substanțe auxiliare. În cazul zaharurilor granulate efervescente, substanțele auxiliare sînt reprezentate, în principal, de o substanță acidă și una alcalină.

Granulele acoperite sînt constituite din substanțe active și substanțe auxiliare. Sînt acoperite cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, formate din substanțe cu rol de protecție sau cu rol de dirijare a eliberării substanțelor active.

Preparare. Substanțele active, și substanțele auxiliare se aduc la gradul de finețe prevăzut, se omogenizează și se granulează pe cale umedă sau uscată. Dacă este cazul, granulele astfel obținute se acoperă cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, constituite din zahăr sau alte substanțe dulci, sau cu pelicule subțiri din diferite substanțe.

La prepararea granulelor se pot folosi corectori de gust și de miros.

Se pot folosi coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

În formula de preparare, talcul trebuie să fie de cel mult 3%, acidul stearic de cel mult 1%, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu de cel mult 1% și aerosilul de cel mult 10% din masa granulatului.

Descriere. Granulele se prezintă sub formă de fragmente vermiculare, cilindrice sau sferice, pe cît posibil uniforme, cu gustul, mirosul și culoarea caracteristice substanțelor folosite. Granulele acoperite trebuie să prezinte un înveliș uniform și continuu.

Mărimea particulelor. Conținutul unui recipient în prealabil cîntărit (sau cel puțin 20g granulate) se aduce în sita cu latura ochiului de 0,8 mm prevăzută cu capac și recipient, se agită ușor și se cîntărește din nou. Diferența dintre cele două cîntăriri nu trebuie să depășească 10% din masa de granulate luată în lucru.

Dezagregare (IX.E.1 — metoda B). Se iau în lucru 3 g granulate.

Zaharurile granulate trebuie să se dezagrege în apă în cel mult 15 min, dacă nu se prevede altfel.

Zaharurile granulate efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescență, în cel mult 5 min; vasul nu se agită în timpul determinării.

Granulele acoperite trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă (R) în cel mult 1 h, dacă nu se prevede altfel.

Granulele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în 2 h în pepsină-soluție acidă (22), dacă nu se prevede altfel, și trebuie să se dezagrege în cel mult 1 h în pancreatină-soluție alcalină (R), dacă nu se prevede altfel.

Masa totală pe recipient. Se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din zece recipiente. Față de masa

declarată pe recipient se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul I:

Tabelul I

Masa declarată pe recipient	Abatere admisă
pină la 10g	± 5%
10g pina la 50g	± 3%
50g pînă la 100g	± 2%
100g și mai mult de 100g	± 1%

Dozare. Conținutul în substanță activă se determină conform prevederilor din monografia respectivă, folosind amestecul obținut prin omogenizarea conținutului din cel puțin trei recipiente. Față de conținutul declarat în substanță activă se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II, dacă nu se prevede altfel.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă (%)	Abatere admisă
pină ia 0,1%	± 10%
0,1% pină la 0,5%	± 7,5%
0,5% si mai mult de 0,5%	± 5%.

Observație. Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede testul de dizolvare (IX.E.2).

Conservare. În recipiente bine închise.

Granulele efervescente se păstrează în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante.

COMPRESSI. TABULETTAE

Comprimat

Comprimatetele sînt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active; se obțin prin comprimarea unui volum constant de substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare și sînt destinate administrării pe cale orală.

Comprimatetele pentru administrare pe cale orală se înghit (ca atare sau după dizolvare sau dispersare prealabilă în apă, cu sau fără efervescentă) sau se mențin în gură.

Comprimatetele pot fi: comprimate neacoperite (Compressi) și comprimate acoperite (Compressi obducti).

Preparare. Substanțele active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare și aduse la gradul de finețe prevăzut, se omogenizează și

se comprimă direct sau după o prealabilă granulare.

În cazul comprimatelor acoperite, nucleul obținut se acoperă cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, constituite din zahăr sau alte substanțe dulci (drajeuri), sau cu pelicule subțiri din diferite substanțe (comprimate filmate). Masa învelișului drajeurilor nu trebuie să fie mai mare decât masa nucleului.

Ca substanțe auxiliare se pot folosi: aglutinanți, dezagreganți, lubrifianți, diluanți, agenți de curgere, substanțe care dirijează eliberarea substanțelor active etc.

Dacă nu se prevede altfel în formula de preparare, talcul trebuie să fie de cel mult 3%, acidul stearic de cel mult 1 %, stearatul de magneziu sau stearatul de calciu de cel mult 1 % și aerosilul de cel mult 10% din masa comprimatului.

Adăugarea corectorilor de gust și de miros este admisă numai pentru comprimatele care se mențin în gură și pentru comprimatele care se administrează după o prealabilă dizolvare.

Se pot folosi coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

Descriere. Comprimatele neacoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, margini intacte, suprafață plană sau convexă, gustul, mirosul și culoarea caracteristice substanțelor folosite; pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite semne (șanțuri, inscripționări etc.).

Comprimatele preparate din pulberi de origine vegetală sau animală și comprimatele cu acțiune prelungită pot prezenta pigmentări sau particule diferit colorate, dar omogen repartizate.

Comprimatele acoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, fără pete, suprafață plană sau convexă, continuă, de obicei lucioasă; sînt albe sau colorate și pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite inscripționări.

Dezagregare (IX.E.1). Comprimatele neacoperite trebuie să se dezagrege în apr, în cel mult 15 min, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele acoperite trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă, (R) în cel mult 1 h, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele acoperite enterosolubile nu trebuie să se dezagrege în pepsină-soluție acidă (R) în 2 h, dacă nu se prevede altfel, și trebuie să se dezagrege în pancreatină-soluție alcalină(R), în cel mult 1 h, dacă nu se prevede altfel.

Comprimatele efervescente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în apă, cu efervescentă, în cel mult 5 min (IX.E.1 - metoda B).

Uniformitatea masei. Se cîntăresc 20 de comprimate neaco-

perite și se calculează masa medie. Aceleași comprimate se cântăresc individual.

Față de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte abateri procentuale prevăzute în coloana A din tabelul I; pentru cel mult două comprimate se admit abaterile procentuale prevăzute în coloana B.

Tabelul I

Masa medie a comprimatului	Abatere admisă	
	A	B
pînă la 150mg	±10%	±15%
150mg pînă la 300mg	± 7.5%	± 11.2%
300mg și mai mult de 300mg	± 5%	± 7.5%

Dacă nu se prevede altfel, comprimatele filmate trebuie să îndeplinească prevederile de mai sus.

Dozare. Dacă nu se prevede altfel, se pulverizează fin și se omogenizează 20 de comprimate, cărora li se determină în prealabil masa medie. Conținutul în substanță activă pe comprimat se determină conform prevederilor din monografia respectivă. Față de conținutul declarat în substanță activă pe comprimat se admit abaterile procentuale prevăzute în tabelul II, dacă nu se prevede altfel.

Tabelul II

Conținut declarat în substanță activă pe comprimat	Abatere admisă
pînă la 10mg	±10%
10mg pînă la 100mg	± 7.5%
100mg și mai mult de 100mg	± 5%

Observații. Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede "Uniformitatea conținutului".

Dacă este cazul, în monografia respectivă se prevede testul de dizolvare (IX.E.2).

Conservare. În recipiente bine închise.

Comprimatele efervescente se păstrează în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante.

INIECTABILIA

Preparate injectabile

Preparatele injectabile sînt soluții, suspensii, emulsii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire; sînt repartizate în fiole sau în flacoane și sînt administrate prin injecție.

Preparare. La preparare se iau precauțiile necesare pentru asigurarea stabilității fizico-chimice, microbiologice și biologice.

Substanțele active se prelucrează sub forma de soluții, suspensii sau emulsii injectabile.

Pulberile pentru preparate injectabile se dizolvă sau se dispersează înainte de folosire în volumul de solvent steril prevăzut.

Solvenții folosiți sînt: apa, uleiul de floarea-soarelui și alți solvenți neapoși miscibili sau nu cu apa.

Apa folosită trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Apă distilată pentru preparate injectabile”.

Uleiul de floarea-soarelui folosit trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Ulei de floarea-soarelui neutralizat”.

Se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex. solubilizanți, agenți de suspendare și de emulsionare, antioxidanți, conservanți antimicrobieni).

În toate cazurile pH-ul preparatelor injectabile trebuie să asigure stabilitatea acestora.

Soluțiile apoase injectabile care nu se pot steriliza în recipient final se prepară pe cale aseptică și pot conține un conservant antimicrobian potrivit.

Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni în cazul preparatelor injectabile folosite într-un volum mai mare de 10 ml, indiferent de modul de administrare, precum și în cazul soluțiilor care se administrează intracisternal, intracardiac, peridural, intraocular, intrarahidian, indiferent de volumul acestora.

Substanțele active se cîntăresc, se dizolvă sau se dispersează într-o porțiune din solventul sau amestecul de solvenți prevăzuți și se completează la volumul specificat (m/V).

Preparatele injectabile apoase se izotonizează prin adăugarea clorurii de sodiu sau a altor substanțe. Masa substanței izotonizante se calculează conform formulei:

$$m = \frac{0.2308 \cdot (C_i + C_{1i_1} + C_{2i_2} \dots) M_r}{i}$$

în care:

m = masa substanței folosită pentru izotonizarea a 1000 ml soluție (în grame);

C, C_1, C_2 = raportul dintre concentrația % și masa moleculară a substanței izotonizante;

M_r = masa moleculară relativă a substanței izotonizante;

$i, i_1, i_2,$ = coeficienții de disociere ai substanțelor din soluția de izotonizat;

i' = coeficientul de disociere al substanței izotonizante.

Pentru coeficientul de disociere (i) se folosesc în calcul următoarele valori.

1 — pentru substanțe care nu disociază în soluție;

1,5 — pentru substanțe care disociază în soluție în doi ioni;

2 — pentru substanțe care disociază în soluție în trei ioni;

2,5 — pentru substanțe care disociază în soluție în patru ioni.

Izotonizarea este obligatorie în cazul soluțiilor injectabile care se administrează în volume de 5ml sau mai mari.

Soluțiile coloidale injectabile nu se izotonizează.

Soluțiile injectabile se filtrează prin materiale filtrante adecvate pînă cînd se obțin soluții limpezi, practic lipsite de particule în suspensie și se repartizează în fiole. Dacă este cazul, aerul din fiole se înlocuiește cu un gaz inert.

Suspensiile injectabile, apoase sau uleioase, se prepară din substanțe active aduse la gradul de finețe prevăzut în monografia respectivă, cu sau fără adaos de agenți de suspendare.

Preparatele injectabile se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia „Sterilizare”.

Recipientele și dopurile folosite trebuie să corespundă condițiilor prevăzute de normativele de calitate în vigoare.

Recipientele pentru suspensiile și pulberile pentru preparatele injectabile trebuie să aibă capacitatea adecvată pentru a permite dizolvarea sau omogenizarea suspensiei prin agitare.

Descriere. Aspect. Soluțiile injectabile trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Determinarea se efectuează pe 25 de fiole sau pe 10 flacoane care conțin pulbere pentru preparate injectabile dizolvată. Soluțiile se examinează după cîteva răsturnări ale recipientelor în condiții de vizibilitate corespunzătoare (în fața unui ecran de 50/50 cm jumătate alb, jumătate negru, într-un unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec electric mat de 100 W).

Culoarea soluțiilor injectabile este în funcție de natura substanței și a solventului. O eventuală colorație nu trebuie să

depășească colorația etalonului de culoare prevăzut în monografia respectivă.

Suspensiile injectabile, după agitare timp de 1—2 min, trebuie să fie omogene și fără reziduuri fixate pe fundul și pe gîtul fiolei sau al flaconului; pot prezenta un sediment ușor redispersabil la agitare.

Pentru verificarea aspectului suspensiilor injectabile uleioase se admite o ușoară încălzire la 37°C înainte de agitare.

Suspensiile injectabile trebuie să corespundă probei de pasaj. Suspensia omogenizată prin agitare se aspiră în întregime într-o seringă de mărime adecvată, apoi se evacuează într-un recipient, sub forma unui jet continuu, prin acul de seringă nr. 16. După 10 min, suspensia se agită din nou și se repetă determinarea; volumul suspensiei trebuie să treacă în jet continuu prin acul de seringă nr. 16.

La pulberile pentru preparate injectabile la care suspendarea în solvent se efectuează înainte de administrare, flaconul cu pulbere se agită înainte și după introducerea solventului respectiv.

Emulsiile injectabile trebuie să aibă un aspect omogen după agitare și să nu prezinte nici un semn de separare a fazelor.

pH. Se determină potențiomtric.

Uniformitatea volumului. Volumul de lichid injectabil care trebuie introdus în fiole este prevăzut în tabelul I.

Tabelul I

Volumul de lichid injectabil declarat (in mililitri)	Volumul de lichid care trebuie introdus in fiole (in mililitri) și abaterea admisă	
	Pentru lichide injectabile apoase	Pentru lichide viscoase
1.0	1.1±5%	1.2±5%
2.0	2.2±5%	2,3±5%
3;0	3.2±5%	3,3±5%
4.0	4.25±5%	4.4±5%
5,0	5.3±5%	5,5±5%
10.0	10,5±3%	10,8±3%
20,0	20,6±3%	21.0±3%

Excesul volumului de lichid injectabil adăugat trebuie să

asigure extragerea volumului declarat.

Volumul de lichid se verifică pe zece fiole cu o seringă potrivită.

Preparatele injectabile uleioase se încălzesc la 37°C înaintea prelevării conținutului și se răcesc la 20°C înaintea măsurării volumului.

Suspensiile injectabile trebuie agitate pînă la omogenizare înainte de prelevarea conținutului.

Uniformitatea masei. Se efectuează în cazul pulberilor pentru preparate injectabile.

Se cîntărește un flacon cu dop (fără armătura metalică) și se îndepărtează pulberea din flacon și de pe dop. Dacă este necesar, se spală cu apă flaconul și dopul, se usucă în etuvă la 100 — 105 °C timp de 1h pînă la masă constantă, se răcește în exsicator și se cîntărește. Diferența dintre cele două cîntăriri reprezintă masa conținutului unui flacon. Determinarea se repetă pe încă nouă flacoane și se calculează masa medie a conținutului pe flacon.

Față de masa medie calculată, masa individuală a conținutului pe flacon poate să prezinte abaterile procentuale prevăzute în tabelul II, coloana A; pentru un singur flacon se admit abaterile procentuale prevăzute în coloana B.

Tabelul II

<i>Masa medie a continutului pe flacon</i>	<i>Abatere admisa</i>	
	<i>A</i>	<i>B</i>
plnă la 120 mg	±10%	±20%
120 mg plnă la 300 mg	±7.5%	±15%
300mg si mai mult de 300mg	±5%	±10%

Impurități pirogene. Dacă în monografia respectivă se prevede controlul impurităților pirogene se procedează conform prevederilor de la „Impurități pirogene” (IX.F.10).

Sterilitate. Preparatele injectabile trebuie să fie sterile. Se procedează conform prevederilor de la „Controlul sterilității” (IX.F.2).

Dozare. în cazul soluțiilor, suspensiilor și emulsiilor injectabile, dozarea se efectuează conform prevederilor din

monografia respectivă. Pentru conținutul în substanța activă calculat procentual se admite o abatere de $\pm 5\%$ față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel.

În cazul flacoanelor cu pulberi pentru preparate injectabile, dozarea - se efectuează conform prevederilor din monografia substanței respective. Concentrația procentuală în substanța activă se raportează la masa conținutului declarat. Pentru conținutul în substanța activă pe flacon se admit, față de valoarea declarată, abaterile procentuale prevăzute la paragraful „Uniformitatea masei”.

Conservare. În recipiente închise etanș.

Observație. La preparare toate operațiunile se efectuează într-un ciclu continuu.