

615.4

B24

I. Barbăroșie

E. Diug

N. Ciobanu

Tehnologia medicamentelor industriale

Știința
1993



MINISTERUL ȘTIINȚEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI
AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ „N. TESTEMIȚANU”

I. Barbăroșie

E. Diug

N. Ciobanu

Tehnologia medicamentelor industriale

BIBLIOTECA
USM „N. TESTEMIȚANU”

572665/2

Chișinău „Știința”
1993

În manual și-au găsit elucidarea bazele teoretice și practice ale tehnologiei medicamentelor produse industrial. Sînt prezentate aparatura și utilajul contemporan, destinate efectuării proceselor concrete, cît și a celor complexe. Sînt descrise pozițiile contemporane de perfecționare a tehnologiei medicamentelor industriale.

Manualul este scris în conformitate cu programul analitic "Tehnologia medicamentelor" și este destinat pentru studenții de la farmacie.

Recenzenți: *A. Nistean, I. Trigubenco, doctori în farmacie, conferențieri, Iu. Popovici, doctor farmacist la Universitatea de Medicină și Farmacie Iași*

Aprobat de Comisia de experți *Medicină* a Ministerului Științei și Învățămîntului al Republicii Moldova

4104000000 - 62
B — La comandă
M 755 (10) - 93

ISBN 5-376-01804-0

© I. E. Barbăroșie,
E. M. Diug, N. T. Ciobanu, 1993

PREFAȚĂ

Formele medicamentoase industriale (specialitățile) alcătuiesc în receptura farmaceutică circa 80% și numărul lor mereu tinde să se mărească. În legătură cu aceasta, o deosebită însemnătate la ora actuală are disciplina de specialitate a farmacistului — tehnologia medicamentelor industriale, scopul însușirii căreia este de a solicita studenții de la farmacie să prepare în condiții de uzină soluții, comprimate, capsule, supozitoare, soluții injectabile, soluții extractive din produse vegetale, să efectueze standardizarea lor și analiza indicilor tehnologici, să determine influența factorilor farmaceutici asupra eficacității terapeutice a medicamentelor și să asigure stocarea lor adecvată.

Actualmente producerea medicamentelor industriale este concentrată, în general, la uzinele farmaceutice care se află în subordonarea Ministerului Sănătății. Aceste întreprinderi livrează practic toate grupele de preparate. Unele medicamente se produc la întreprinderile aflate în subordonarea Ministerului Agriculturii și Alimentației.

Îmbunătățirea asigurării cu medicamente determină necesitatea mării volumului de producție, ridicarea nivelului de deservire, cât și urgentarea livrării medicamentelor, lărgirea sortimentului formelor medicamentoase ce ar permite medicului să selecteze formele cele mai adecvate, introducerea tehnologiilor progresive.

Obiectul tehnologia medicamentelor industriale se bazează pe cunoștințele studentului acumulate la așa discipline ca chimia organică, anorganică, fizică și coloidală, farmaceutică, fizică, botanică, farmacognozia etc.

În manual și-au găsit elucidarea atât formele medicamentoase clasice, cât și cele contemporane. O atenție deosebită s-a acordat descrierii utilajului special și instalațiilor folosite în industrie la diferite operații tehnologice.

Manualul ne oglindește concepțiile contemporane și starea la zi a tehnologiei comprimatelor, drajeurilor, soluțiilor injectabile, tincturilor, extractelor, unguentelor, formelor medicamentoase rectale. Capitolele consacrate producerii comprimatelor și a formelor medicamentoase injectabile sînt prezentate mai detaliat, deoarece ele ocupă un volum considerabil în tehnologia industrială. De exemplu, comprimatele alcătuiesc circa 50% din tot sortimentul medicamentelor și volumul lor crește continuu anual.

Prezintă interes metodele comprimării directe, comprimării separate a substanțelor medicamentoase în comprimate cu multe straturi și acoperite cu diferite învelișuri, compactarea uscată a substanțelor medicamentoase prin valțare.

La producerea soluțiilor injectabile în fiole se aplică pe larg metoda înfiolării în vid, combinarea metodelor de spălare prin condensarea cu vapori cu cea ultrasonoră și în turbovid, care de asemenea sînt oglindite pe larg în capitolele corespunzătoare.

Alte teme cum sînt suspensiile, emulsiile, supozitoarele, unguentele etc. sînt prezentate mai succint, subliniind îndeosebi specificul tehnologiei și utilajul. Studiind aceste teme, studentul trebuie să se bazeze pe cunoștințele obținute în cursul tehnologiei medicamentelor în farmacie.

INTRODUCERE

Tehnologia medicamentelor este știința care studiază noțiunile teoretice și practice, necesare realizării medicamentelor, și evaluarea biofarmaceutică a acestora.

Obiectul de studiu al tehnologiei medicamentelor este procesul de transformare a substanțelor medicamentoase în forme medicamentoase apte să fie administrate în scop curativ (aerosoli, soluții, comprimate, soluții injectabile, unguente, supozitoare etc.).

Realizarea acestor forme se face pe scară largă, în industria farmaceutică, după formule elaborate în urma studiilor și verificării lor minuțioase.

Scopul principal al disciplinei este studiul bazelor teoretice și practice la prepararea medicamentelor finite, al aparaturii și utilajului tehnologic, destinate evaluării diferitelor procese tehnologice mecanizate, cât și a celor automatizate, desăvârșirea formelor medicamentoase și studierea celor noi.

Cuvântul *tehnologie*, intrat în limbajul modern, subliniază obținerea, de obicei pe scară industrială cu mijloace mecanizate și automatizate, a unor produse farmaceutice sigure, eficiente, acceptabile, cu o prezentare ireproșabilă.

Cu toate acestea, denumirea veche de "Farmacie galenică" mai continuă să fie folosită deseori în literatură. Termenul de "farmacie" provine de la grecescul "pharmakon", care înseamnă *remediu, leac, medicament*. Al doilea component al denumirii este dat în cinstea lui Claudius Galenus, celebru medic și farmacist roman, care a scris pentru prima dată o serie de lucrări importante despre prepararea medicamentelor datorită cărora este considerat drept fondatorul farmaciei.

Tehnologia medicamentelor abordează o serie largă de preocupări destul de diverse cum ar fi: studiul formulării și al biodisponibilității medicamentelor; studiul operațiilor și proceselor tehnologice specifice, utilizate la producerea medicamentelor; studiul problemelor referitoare la stabilitatea și condiționarea produselor. La acestea se adaugă controlul calității medicamentelor.

Calitatea medicamentelor poate fi definită ca fiind suma factorilor care contribuie la siguranța, eficacitatea și accesibilitatea produsului. Pentru a realiza aceste deziderate este esențial să se elaboreze o formulă concepută în mod optim și o preparare riguroasă, care poate fi realizată întocmai numai în condiții de uzină specializată. La prepararea medicamentelor se ține seamă de patru grupe de factori: biofarmaceutici, fizico-chimici, microbiologici și tehnici. Farmacistul are obligația etică și legală de a furniza medicamente corect dozate, eficace terapeutic, acceptabile pentru pacienți, stabile chimic, fizic și microbiologic.

Substanța medicamentoasă trebuie să atingă scopul urmărit și să fie eficace în cantitate cât mai mică, pentru a feri organismul de eforturi inutile legate de surplusul de medicament și procesul biotransformării. Deseori numai o cantitate mică de substanță medicamentoasă atinge organul țintă, restul fiind eliminat fără să aibă efect terapeutic.

Această cedare la țintă este o direcție nouă care urmărește optimizarea administrării medicamentelor.

Un rol deosebit în stabilitatea formelor medicamentoase din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic îl are ambalarea formelor finite.

Capitolul 1

ORGANIZAREA PRODUCERII DE MEDICAMENTE ÎN CONDIȚII DE UZINĂ

Majoritatea medicamentelor eliberate din farmacii sînt produse pe cale industrială. Producerea industrială a medicamentelor se caracterizează printr-un grad înalt de dezvoltare, deoarece la baza ei stă folosirea largă a mașinilor, aparatelor, liniilor mecanizate și automatizate.

Un specific al producerii medicamentelor industriale este profilarea lor într-o ramură, ce înseamnă crearea întreprinderilor specializate pentru producerea unui medicament sau a cîtorva. Actualmente, producerea medicamentelor este concentrată la uzina farmaceutică "Farmaco" din Chișinău, unde se produce majoritatea posibilă de medicamente în condițiile Republicii Moldova. Celelalte sînt provenite din import din diferite țări.

Uzina farmaceutică "Farmaco" din Chișinău, de exemplu, este construită pe principiu de secție: galenică, de comprimate, de fiole și de ambalare. În cea galenică se produc de obicei extracte și tincturi, cît și preparate neogalenice. În această secție se extrage produsul vegetal prin diferite metode (macerare, percolare, circulare etc.), se fac operațiile de separare a fazelor lichide de cele solide (decantarea, filtrarea, centrifugarea, presarea), antrenarea etanolului și a altor extragenți, evaporarea, uscarea în vid, dizolvarea, amestecarea etc.

În secția de comprimate se efectuează operațiile principale: pulverizarea substanțelor inițiale, amestecarea, granulara și comprimarea propriu-zisă.

În secția de fiole se prepară soluții injectabile în fiole. Aici ciclul de producție este alcătuit din dizolvarea substanțelor medicamentoase, filtrarea soluțiilor, fabricarea fiolelor, pregătirea lor pentru umplere (spălarea și alte operații), umplerea, sudarea, sterilizarea și etichetarea.

În secția de ambalare are loc divizarea și ambalarea producției finite.

Lucrul în secții se face pe hale, unde se prelucrează un anumit tip de producție sau se efectuează operații anumite.

Fiecare uzină, în afară de secțiile de bază, are și secții auxiliare, care îndeplinesc împreună programul de producere prin deservirea lor. Dintre

acestea pot fi menționate secția de reparare, cazangeria, secția de carton, depozitul, transportul etc. Un loc deosebit la uzină îl ocupă laboratorul experimental central (L.E.C.), care rezolvă întrebările legate de modernizarea producerii, și secția controlului tehnic (S.C.T.), care se ocupă cu controlul la etapele de producere și care sancționează livrarea producției finite de la uzină.

Pentru uzinele de înaltă specializare este caracteristică metoda continuă de lucru, mecanizarea maximă a procesului tehnologic și în unele cazuri automatizarea deplină a producerii. În ele se produc capsule gelatinoase, aerosoli, preparate extractive, stimulenți biogeni, emplastre, sinapisme, supozitoare etc. O astfel de specializare a uzinelor dă posibilitate de a concentra atenția asupra elaborării și introducerii în producție a tehnologiilor progresiste la acel fel de medicamente și desăvârșirii calității lui. Principala tendință care caracterizează dezvoltarea producerii de medicamente sînt cercetările continue ale noilor forme medicamentoase cu un efect terapeutic mai pronunțat și nocivitate minimă.

1.1. CONDIȚIILE LIVRĂRII CENTRALIZATE A MEDICAMENTELOR

Pentru prepararea medicamentelor pe cale industrială sînt necesare anumite condiții:

1) cererea în masă a medicamentului, ce asigură rentabilitatea producerii lui;

2) stabilitatea materiei prime și a produsului finit. În afară de aceasta, trebuie de avut rezerve necesare de produs finit pentru a asigura la timp și fără întrerupere cererea în medicamente. Toată perioada aceasta de timp medicamentul nu trebuie să-și piardă calitatea și efectul terapeutic. Atare problemă se soluționează prin utilizarea stabilizatorilor, liofilizării, microcapsulării, acoperirii cu filme de protecție, crearea ambalajelor speciale etc.;

3) standardizarea materiei prime și a medicamentelor pentru asigurarea livrării producției omogene conform cerințelor documentelor tehnice de normare prin folosirea tehnologiilor contemporane și desăvârșirea producției. În același timp industria farmaceutică are cîteva standarde la una și aceeași formă medicamentoasă care include ingredientul necesar în diferite doze, necesare pentru tratarea bolnavilor.

1.2. PRINCIPIILE GENERALE DE ORGANIZARE A PRODUCERII ÎN INDUSTRIA FARMACEUTICĂ

Organizarea producerii de medicamente la întreprinderile farmaceutice are particularitățile sale. Pentru asigurarea calității înalte a producerii de medicamente și a rentabilității ei, legată de diversele operațiuni tehnologice, la întreprinderile farmaceutice se folosește pe larg principiul muncii separate. Întreprinderile farmaceutice mari au un complex de secții specializate. Secția este subdiviziunea de producere de bază a întreprinderii, destinată pentru îndeplinirea unui grup de procese identice (de măcinare, de extragere, de ambalare etc.) sau pentru livrarea producției unice (de comprimate, de fiole, de aerosoli etc.). Fiecare secție are sectoare sau hale, unde se efectuează operații unice, care alcătuiesc procesul tehnologic. De exemplu, secția de înfiolare are sectoarele: de spălare, dizolvare, umplere a fiolelor, sudare, sterilizare etc.

La o asemenea organizare a producerii, o mare însemnătate are planificarea sectoarelor secției. Amplasînd mașinile, trebuie de ținut cont de torentul de producție, care este una din condițiile principale pentru sporirea productivității muncii în secție. În caz ideal aceasta este crearea liniilor automatizate în flux, care prezintă o grupă de mașini, aparate contactate și conectate între ele astfel încît să îndeplinească consecutiv toate operațiile tehnologice, transportînd automat producția după mersul torentului. Bunăoară, linia automată în secția de înfiolare efectuează spălarea fiolelor, umplerea lor cu soluție, sudarea, controlul etanșeității și al purității soluției în fiole ș. a. m. d.

Lucrul întreprinderilor industriale se caracterizează printr-o reglementare strictă și planificată a producerii, deoarece se prelucrează cantități mari de material și o greșală cît de mică în tehnologie poate duce la prejudicii materiale mari și rebut de producere. Pentru orice eventualitate, procesul de producere se efectuează în condiții concret standarde, care sînt prevăzute de regulamentul industrial.

1.3. PRINCIPIILE DE ELABORARE ȘI AUTORIZARE A MEDICAMENTELOR NOI

Cercetările savanților în domeniul elaborării și studierii medicamentelor se dezvoltă mereu. Aceasta se lămurește prin creșterea cerințelor față de

produsul finit, de aceea ramura dată a științei se află mereu în centrul atenției savanților și businessmenilor. Rezultatele și-au găsit oglindire în elaborarea noilor principii de creare a formelor medicamentoase noi și producerea lor industrială.

Ciclul deplin în elaborarea formelor medicamentoase finite este alcătuit din următoarele etape principale:

1) cercetarea, elaborarea tehnologiei substanței medicamentoase și a metodelor controlului analitic;

2) elaborarea conținutului forme medicamentoase și tehnologia de preparare a ei, cercetările farmacologice ale substanței și ale produsului finit;

3) standardizarea și metrologia, stabilirea termenului valabil, elaborarea documentației tehnice de normare la substanță și la forma medicamentoasă;

4) studierea clinică a medicamentului;

5) realizarea în producere.

Pentru a ameliora cât de puțin situația critică din țară în aprovizionarea cu medicamente a bolnavilor și cu scopul de a consolida toate forțele științifice, care activează în domeniile sintezei, cercetării, aprobării și producerii medicamentelor, în special a celor ce se bazează pe materia primă locală, prin hotărîrea Consiliului de Miniștri nr. 472 din 17 decembrie 1990 în Republica Moldova a fost organizat Centrul Farmaceutic Științific și de Producere.

În sarcinile lui de bază intră: cercetarea florei și faunei locale, ca surse de medicamente pentru oameni și animale; sinteza și screeningul substanțelor chimice noi; studierea acțiunii farmacologice în condiții de laborator a substanțelor cu posibile activități biologice obținute din produse vegetale, țesuturi animaliere sau sintetice și testarea lor; studierea chimico-analitică a substanțelor medicamentoase; aprecierea formelor medicamentoase; aprobarea medicamentelor noi și a formelor medicamentoase respective la voluntari și bolnavi; pregătirea documentației tehnice de normare (monografie farmaceutică, regulament de producție etc.) necesară pentru aprobarea în clinică și producerea medicamentelor; aprobarea clinică a medicamentelor și formelor medicamentoase noi etc.

Operațiile cele mai responsabile în elaborarea medicamentelor sînt:

— obținerea substanței și dovada eficacității ei biologice, cât și indicarea evaluării ei față de analogi;

— elaborarea componenței și tehnologiei forme medicamentoase, studiul interacțiunii dintre substanța activă și cele auxiliare și biotransformarea medicamentului în organismul animalelor și cel uman;

- standardizarea și calitatea superioară a substanței și formei ei medicamentoase;
- existența în producere a tehnologiei și utilajului corespunzător pentru realizarea în practică a preparatului propus.

Elaborarea formelor medicamentoase noi cer folosirea diferitelor substanțe auxiliare cu proprietăți fizico-chimice diferite – purtătoare de medicamente. Cercetătorii acordă o atenție foarte mare formării complexilor substanțelor medicamentoase cu biopolimerii, ce permit elaborarea formelor medicamentoase contemporane. Întrebuințarea polimerilor și a altor substanțe auxiliare permite elaborarea de forme medicamentoase principal noi cum sînt sistemele osmotice, microsferile cu magnet, care asigură cedarea cu viteză controlată a medicamentului în organism, iar în caz necesar – acțiune prelungită.

Elaborarea formelor medicamentoase noi cere efectuarea vastelor cercetări farmacocinetice cu studiul particularităților membranelor celulare și transportul substanțelor medicamentoase în organismul uman. De aceea elaborarea unui medicament nou este un proces laborios, care durează circa 10 ani. Din aproximativ 8 000 de substanțe sintetizate sau izolate numai una devine medicament. Din acești ani, cercetările cu caracter farmaceutic au o perioadă de circa 5 ani. Din punct de vedere farmaceutic medicamentului trebuie să i se asigure stabilitatea produsului, omogenitatea, disponibilitatea biologică optimă, efecte secundare minime, comoditate în administrare pentru bolnav. Directivele noi de cercetare actuală urmăresc să pună la punct un principiu activ determinat, un preparat din care organismul să aibă un profit cît mai mare.

1.3.1. Autorizarea și supravegherea medicamentului

Medicamentul de uz uman este orice substanță, amestec de substanțe sau produse de origine vegetală sau animală, utilizate în vederea modificării sau studierii unui sistem fiziologic sau a unei stări patologice în scopul vindecării, prevenirii sau diagnosticării suferințelor organismului și în interesul subiectului căruia îi este administrat medicamentul.

Pentru utilizarea în terapeutică orice medicament trebuie să fie autorizat și înregistrat de Ministerul Sănătății. Autorizarea este actul prin care Ministerul Sănătății acordă unităților producătoare dreptul de a fabrica medicamentul.

Înregistrarea este operația prin care Ministerul Sănătății emite actul ce permite deținerea și elaborarea de către farmacii și depozite farmaceutice, precum și recomandarea și folosirea de către medici a unui medicament, fabricat în țară sau provenit din import.

Cererea de autorizare și înregistrare a unui medicament este adresată Comisiei medicamentului a Ministerului Sănătății de către persoana sau instituția responsabilă de introducerea sa în circuitul terapeutic (fabricant, importator, proprietar, concesionar etc.).

Cererea de autorizare și înregistrare cuprinde: numele și adresa solicitantului; numele producătorului și numărul autorizației sale; denumirea comercială și internațională a medicamentului; forma medicamentoasă; compoziția completă (formula chimică a substanței (substanțelor) active, excipienții, denumirea botanică a componentelor și excipienții); proprietățile produsului (clasificarea terapeutică); indicații terapeutice; doza, căile de administrare, modul de utilizare; efecte adverse; contraindicații, precauții, interacțiuni, ambalaj; eticheta; termen de valabilitate, condiții de conservare; înregistrarea în străinătate (țara, data, numărul autorizației).

La cererea de autorizare și înregistrare se anexează: cele patru dosare (farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic, clinic), întocmite conform prevederilor din "Norme privind documentația necesară pentru înregistrarea medicamentelor de uz uman" care fac parte integrantă din documentația necesară; prospectul de ambalaj; descrierea și prezentarea ambalajului, etichetelor; probe pentru analizele de laborator (fizico-chimică, microbiologică, biologică, galenică), pentru substanțele active, pentru forma în care produsul va fi comercializat și substanțele de referință; proiectul Standardului Tehnic de Normare (pentru produsele indigene); angajamentul de a respecta decizia privind retragerea medicamentului din terapeutică în cazul unei hotărâri a Ministerului Sănătății; copia certificatului de înregistrare în țara de origine pentru produsele farmaceutice străine care urmează a fi înregistrate în Republica Moldova.

Pentru autorizare sînt necesare două etape. Inițial, la cerere, solicitantul anexează: dosarul farmaceutic, dosarele farmacologic și toxicologic preclinic. Documentele sînt analizate de comisie. În cazul unor concluzii favorabile, comisia aprobă trecerea la cercetarea clinică, indică și autorizează clinicile care vor face această cercetare. Probele din medicamentul pregătit pentru cercetarea clinică vor fi analizate la Comisia medicamentului.

Cercetarea clinică se va face în cel puțin trei servicii de specialitate, prin înțelegerea dintre producător și executant, pe baza unui protocol

aprobat de Comisia medicamentului care va avea dreptul, atunci cînd consideră necesar, să controleze desfășurarea cercetării clinice.

După efectuarea cercetării clinice Comisia medicamentului analizează rezultatele. Dacă cercetarea s-a confirmat prin protocol și rezultatele sînt prevăzute, Comisia se pronunță asupra autorizării și trimite toată documentația la Ministerul Sănătății. Dacă efectele terapeutice nu sînt bune sau medicamentul prezintă un raport beneficiu-risc nesatisfăcător, Comisia respinge produsul.

Pentru medicamentele cunoscute și înregistrate în țară, prezentate în forme medicamentoase noi și dozate nou, este necesar dosarul farmaceutic al formei noi, cu justificarea eficacității acesteia. În funcție de produs și indicații terapeutice, Comisia va aprecia, dacă este necesară și verificarea clinică.

În cazul asocierilor de medicamente cunoscute sînt necesare dosarul farmaceutic al asocierii, dosarul farmacologic preclinic și toxicologic cu date experimentale obținute prin administrarea asocierii, dosarul clinic obținut prin administrarea asocierii (la aprecierea Comisiei medicamentului).

Pentru medicamentele administrării externe locale sînt necesare: dosarele farmaceutic, farmacologic, preclinic cu cercetări adecvate, inclusiv absorbția după administrarea locală; dosarul toxicologic cuprinzînd toxicitatea acută și cronică, toleranța locală, proprietățile sensibilizante; dosarul clinic cu cercetări efectuate în cel puțin două servicii de specialitate.

Pentru medicamentele care vor fi eliberate fără prescripție medicală, în general, sînt necesare documentele indicate anterior. În toate cazurile se va prezenta un dosar farmaceutic complet. Dosarele farmacologic și toxicologic preclinic, dosarul clinic cu cercetări efectuate în cel puțin două servicii de specialitate se vor prezenta la recomandarea Comisiei medicamentului.

În cazul produselor fitoterapeutice este nevoie de dosarul farmaceutic complet. Comisia medicamentului va aprecia pentru fiecare produs, dacă este cazul să se solicite dosarul farmacologic preclinic, dosarul toxicologic preclinic și dosarul clinic și va indica modul de elaborare a acestora (numărul clinicilor, bolnavilor, durata administrării etc.).

1.3.2. Procedura de autorizare și înregistrare

După primirea cererii de autorizare și înregistrare, secretarul Comisiei medicamentului o prezintă biroului pentru examinare. Cererea acceptată este repartizată după cum urmează:

– Dosarul farmaceutic și probele pentru analizele de laborator la Centrul

Farmaceutic Științific și de Producere. Analizele de laborator sînt obligatorii pentru toate medicamentele care urmează a fi autorizate și înregistrate, atît din producția internă, cît și din import. Institutul (Centrul) avizează Standardul Tehnic de Normare. Dosarele farmacologic preclinic, toxicologic preclinic și clinic se expediază la colectivele de experți ale Comisiei. În cazul cînd documentația prezentată de propunător este incompletă, cererea este restituită acestuia împreună cu observațiile și recomandările corespunzătoare.

Examinarea dosarelor și analizele de laborator se finalizează în rapoarte încheiate cu concluzii privind avizarea Comisiei în cel mult 3 luni. Întregul material privind un medicament este analizat ulterior în planul Comisiei.

În cel mult 6 luni de la primirea cererii Comisia dă avizul, pe care-l înaintează împreună cu întregul material la Ministerul Sănătății, precizînd modul de eliberare a medicamentului.

Ministerul eliberează autorizația de fabricație și certificatul de înregistrare. În certificat se va menționa modul de eliberare a medicamentului (cu sau fără prescripția medicului) exclusiv prin farmacii sau și prin alte organizații.

În caz de aviz nefavorabil, rapoartele trebuie să cuprindă justificarea aprecierii și eventuale recomandări. Avizul nefavorabil este comunicat propunătorului de către biroul Comisiei. În decurs de 30 zile de la primirea comunicării, propunătorul poate înainta Comisiei completările necesare reanalizării cererii sau poate solicita să fie audiat de Comisie.

Înregistrarea este valabilă timp de 5 ani. Ea poate fi reînaintată la cererea titularului înregistrării. Pentru reînregistrare titularul se adresează Comisiei medicamentului cu o cerere-tip. O nouă înregistrare trebuie solicitată și în cazul cînd s-au adus modificări calitative și cantitative ale unui principiu activ, în posologia, metodele de analiză, termenul de valabilitate, modificări care pot influența acțiunea medicamentului, efectele adverse sau contraindicațiile. Dacă se acordă un nou certificat, înregistrarea precedentă este radiată.

Pentru cazuri deosebite, de medicamente noi, recomandate în boli grave sau pentru care nu există mijloace terapeutice alternative, satisfăcătoare, se poate permite utilizarea înainte de înregistrare, printr-o autorizare provizorie, valabilă cel mult un an, eliberată de Comisia medicamentului. În funcție de necesități Comisia poate prelungi autorizarea provizorie pe perioada de un an.

Cererea pentru înregistrarea produselor homeopatice se adresează Comisiei medicamentului și trebuie să cuprindă: numele și adresa solicitantului, numele producătorului și numărul autorizației sale, denumirea produsului.

La cerere se anexează: 1) *pentru produse fără indicații terapeutice*: prezentarea produsului, argumente în favoarea utilizării produsului ca preparat homeopatic (bibliografie homeopatică), calitatea și controlul materiei prime, deservirea procedeele de fabricare și de control, prima diluție eliberabilă de la care produsul se poate considera netoxic; forme farmaceutice utilizate; 2) *pentru produse cu indicații terapeutice*: prezentarea produsului, formula, calitatea și controlul materiilor prime, descrierea procedeele de fabricare și de control, forme farmaceutice utilizate, justificarea indicațiilor terapeutice prevendicate (testări clinice comparative cu un placebo sau un medicament alopatic).

Comisia medicamentului analizează documentele primite și se pronunță asupra autorizării produsului, trimite documentația necesară autorizării la Ministerul Sănătății. Ultimul eliberează autorizația de fabricație sau certificatul de înregistrare.

1.4. SUPRAVEGHEREA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Comisia medicamentului urmărește, împreună cu producătorul și beneficiarul, existența, siguranța și calitatea tuturor preparatelor farmaceutice (produse din țară și din import), precum și alte acțiuni privind supravegherea medicamentelor.

În acest scop, Comisia medicamentului primește de la Institutul de Cercetări Științifice (centru), instituții de învățământ superior medico-farmaceutic, industria farmaceutică, spitale și secții clinice și de la personalul sanitar informații privind reacțiile adverse, intoxicații, interacțiuni, precum și alte observații despre medicamente, în cadrul acțiunii de farmacovigilență, analizează eficiența, siguranța și calitatea medicamentelor.

1.5. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Nomenclatura medicamentelor prin complexitatea ei formală oglindește complexitatea problemelor de fond, pe care le ridică medicamentul modern.

Denumirea chimică sistemică, care redă structura chimică a substanței medicamentoase, este, de obicei, prea complicată pentru unele medicamente cu structură simplă sau relativ simplă.

Denumirea generică sau comună, de regulă, o prescurtare a denumirii chimice, are caracter oficial. Denumirea generică poate fi internațională sau oficială. Denumirea internațională (DCI – *denominatio communis internationalis*) este propusă sau recomandată de Organizația Mondială a Sănătății și are ca scop internaționalizarea denumirilor substanțelor medicamentoase și se folosește în literatura științifică. Denumirea oficială este cea prevăzută în farmacopee și reprezintă denumirea oficială în țara respectivă.

Denumirea comercială sau înregistrată (se notează cu indicativul R) este stabilită de firma sau fabrica care a preparat medicamentul și este considerată ca o garanție a calității acestuia. Ea se referă la medicament în formă finală, care cuprinde substanța sau substanțele active și substanțe auxiliare, prezentate într-o formă medicamentoasă. Denumirile comerciale sînt larg răspîndite și se întrebuițuează curent în prescripție. Ele sînt, de regulă, simple și ușor de memorat, dar nu întotdeauna adecvate, putînd preta la confuzii, chiar la greșeli terapeutice. Numărul mare al denumirilor comerciale străine reprezintă astăzi o dificultate serioasă pentru cunoașterea și recunoașterea medicamentelor. Un exemplu ilustrativ sînt acidul salicilic, vitamina B₁₂ etc., care au peste 100 de denumiri comerciale.

1.6. NORMAREA PRODUCȚIEI DE MEDICAMENTE INDUSTRIALE

Calitatea medicamentelor depinde direct de calitatea produsului vegetal inițial (conținutul principiilor active), a preparatelor inițiale (conținutul în el al substanței pure) și de puritatea acestora. Impuritățile preparatelor medicamentoase pot fi, în primul rînd, eliminările materialelor din care-i confecționată aparatul, utilizată la prepararea medicamentelor, și ale produsului vegetal din care e pregătit. De exemplu, producînd extracte, la extragerea substanțelor active din produsul vegetal sînt folosite percolatoare metalice. Ultimele pot cauza apariția în extracte a metalelor grele: plumbul din stănare, fierul și, ce este foarte periculos, arseniul. Produsul vegetal inițial de asemenea conține amestecuri de impurități de natură minerală și organică, care într-o măsură oarecare se reflectă asupra purității extractului. În sfîrșit, calitatea extractului ca preparat medicamentos depinde de conținutul necesar în el al substanțelor active.

Calitatea medicamentelor de asemenea depinde și de metoda lor de preparare. Pot fi folosite produse vegetale calitative, din care poate fi

obținut medicament necalitativ. Bunăoară, la utilizarea în lucru a părții aeriene de ruscă de primăvară cu o acțiune biologică normală, însă încălcând regimul uscării în procesul preparării din ea a extractului, se poate obține medicament cu acțiune biologică scăzută sau chiar lipsită.

Din cele spuse este evident că substanțele medicamentoase inițiale ori produsul vegetal, materiile prime, cât și metodele de preparare a medicamentelor trebuie să corespundă unor cerințe și norme interne. Această normare necesară se efectuează cu ajutorul îndrumărilor oficiale, numite farmacopei, condiții tehnice.

Majoritatea substanțelor medicamentoase și a medicamentelor produse industrial sînt produse departamentale livrate și administrate cu scop curativ. De aceea toată documentația tehnică de normare (DTN) (norme interne) este documentație departamentală. Conform standardului departamental, documentația tehnică de normare se împarte în următoarele categorii: monografiile farmacopeice (MF); monografiile farmacopeice temporare (MFT); standarde departamentale (SD), standarde tehnice de ramură (STR).

Monografiile farmacopeice ale preparatelor, cu o prioritate terapeutică însemnată, folosite pe larg în practica medicală și care posedă indici calitativi, se includ în farmacopeea de stat.

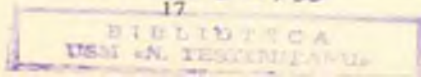
Pentru preparatele medicamentoase produse în serie, acceptate cu scop curativ, se aprobă MF. Pentru remediile medicamentoase, planificate a fi produse în serie, ale noilor substanțe medicamentoase și produse temporar se aprobă MFT pe termen nu mai mare de 3 ani. MF și MFT au statutul standardului de stat. În afară de aceasta, toate substanțele medicamentoase, formele medicamentoase și prescripțiile medicamentelor, incluse în farmacopee, se numesc oficinale. Cele care nu sînt incluse în farmacopee, sînt numite neoficinale.

Monografiile farmacopeice de toate categoriile, după aprobarea lor, se înregistrează de Ministerul Sănătății cu adaosul indicelui ministerului, numărul de înregistrare și ultimele două cifre care indică anul aprobării.

Deci toate medicamentele se produc conform DTN aprobate în ordinea stabilită. Pentru medicamentele preparate individual în mic, asemenea document este rețeta, pentru cele produse industrial în serie — regulamentul industrial.

1.7. REGULAMENTUL INDUSTRIAL

Regulamentul (din latinește *regulo* — a regla) reprezintă un ansamblu de reguli, care determină ordinea funcțiilor întreprinderii farmaceutice cu scopul de a livra producția finită.



Regulamentul industrial este nu numai un document tehnologic principal. El, totodată, este folosit pentru proiectarea producției industriale a produselor medicamentoase (dacă ele se produc pentru prima dată) sau pentru a efectua oarecare schimbări în producerea ce-are loc.

De asemenea pe baza regulamentului industrial: 1) se stabilesc normativel tehnice și economice, îndeosebi normele de consum al produsului vegetal și al materialelor; 2) se alcătuiesc instrucțiuni de producere pe securitatea tehnică, sanitară industrială și măsuri de combatere a incendiilor; 3) se elaborează măsuri pentru utilizarea deșeurilor de producere, dezintoxicarea și purificarea scurgerilor industriale și a smogurilor aruncate în atmosferă. Regulamentele industriale se elaborează de întreprinderile experimentale și industriale, ori la comanda instituțiilor departamentale de cercetări științifice și catedrelor instituțiilor de învățămînt superior.

Regulamentul industrial este alcătuit din următoarele părți:

1. *Caracteristica produsului finit* include denumirea (aprobată); modul principal de administrare a produsului; informația despre avizele de producere, descrierea scurtă a proprietăților produsului; aspectul și forma ambalajului conform STAS, MF, MFT și altă DTN. Referitor la forma medicamentoasă se indică: 1) denumirea formei (comprimate, unguente, capsule, soluții în flacoane ș. a.); 2) conținutul preparatului – al substanțelor active și al celor auxiliare în unitatea formei (într-un comprimat, într-un supozitor etc.); 3) descrierea aspectului exterior al formei medicamentoase, caracteristicile organoleptice și toate proprietățile caracteristice și principale ale acestei forme medicamentoase (bunăoară, timpul deformării supozitoarelor, sterilitatea și lipsa apirogenelor în soluțiile înfiolate etc.); 4) informația deplină (formule, masa moleculară relativă și proprietățile principale) despre fiecare substanță care intră în componența medicamentelor, în măsura cerințelor tipice pentru grupe specifice de preparate; 5) informația farmacoterapeutică despre întrebuințarea în practica medicală (indicații și contraindicații); condițiile și factorii, care accelerează destrucția preparatelor și duc la schimbarea proprietăților formei medicamentoase și a substanțelor incluse în forma medicamentoasă.

2. *Schema chimică de producere*. Este caracteristică pentru preparatele sintetice și chimico-farmaceutice.

3. *Schema tehnologică de producere*. Această parte a regulamentului trebuie să oglindească exact și consecvent îndeplinirea lucrărilor în producere, fiind separate pe etape și operații tehnologice.

4. *Produse intermediare, materie primă și materiale*. În formă de tabel se

prezintă datele, care stabilesc cerințele față de calitatea inițială, de produsele intermediare și față de toate materialele necesare pentru producere (după STAS, MF, MFT și DTN).

5. *Schema aparatelor de producere și specificarea utilajului.* În formă de tabel se prezintă lista aparatelor și a utilajului, numărul lor, materialul din care ele sînt confecționate și caracteristica aparatelor cu indicația volumului, formei și a altor deosebiri. În această parte se include și schema aparaturii de producere, alcătuită din desenul torentului de producere cu imaginea convențională a aparatelor, însemnate cu litere sau cifre care sînt marcate în desen și sînt lămurite sub desen. În desen trebuie să fie indicate și conductele, armatura și supapele de siguranță, care au o însemnătate principală la efectuarea corectă și securitatea procesului tehnologic.

6. *Descrierea procesului tehnologic* se face în corespundere cu schemele aparaturii și tehnologiei pe etape și într-o consecutivitate a operațiilor. Se descriu clar metodele și condițiile de încărcare a materiei prime ("prin gura de evacuare a aparatului" din măsurător etc.), ordinea și condițiile de efectuare a procesului (încălzirea sau răcirea pînă la o temperatură stabilită), caracterul și timpul de amestecare, ordinea opririi procesului (culoarea produsului, date reologice, reacții ale plenitudinii extracției etc.), cantitatea produsului primit la fiecare etapă a procesului și randamentul în procente față de cel teoretic, cantitatea produselor intermediare și alte date principale pentru reglementarea producerii.

7. *Deșeurile de producere, resturile tehnologice și de ventilare în atmosferă, utilizarea și dezintoxicarea lor.* Se acordă mare atenție la întrebarea utilizării maxime (complexă) a deșeurilor. Se arată ordinea neutralizării resturilor toxice.

8. *Controlul producției.* În primul rînd, se asigură controlul fiecărei etape. Pentru aceasta se indică "punctele de control" (locul în schema tehnologică, unde se ia proba pentru analiză), descrierea parametrilor de control și a metodelor de analiză. În cazul cînd la întreprinderi funcționează sistemul automatizat de comandă, se prevede subsistemul de control.

9. *Tehnica securității, securitatea antiincendiară, sanitația de producție.* Se subliniază locurile cele mai periculoase în producere și se arată instrucțiile corespunzătoare de prevenire și lichidarea situațiilor periculoase.

10. *Lista instrucțiilor de producere.* Se are în vedere în principiu instrucțiile tehnologice care detalizează unele operații de lucru și instrucțiile de exploatare a aparatului de control și a mijloacelor de control automatizat.

11. *Normativele tehnico-economice.* Se menționează normativele care pot fi atinse garantat de regulamentul dat: randamentul produselor finite și intermediare în procente față de teoretic, normele specifice și gradul folosirii materiei prime și a materialelor, normele specifice de consum al cheltuielilor tehnologice de energie (abur, apă, energie electrică, aer comprimat, gaz inert etc.), de muncă la unitate de produs finit. În această parte se oglindește nivelul tehnic și eficacitatea producerii.

12. *Materiale informative.* Anexele la regulament variază în dependență de produsul medicamentos, pentru care-i elaborat regulamentul. Destinarea lor este lărgirea cunoștințelor tehnologice, chimice și medicale. Ele includ totalurile cercetărilor științifice efectuate precedent elaborării regulamentului.

Regulamentele se aprobă: cel de laborator – de conducătorul științific al întreprinderii (instituției), care a elaborat regulamentul; cel experimental-industrial – de conducătorul tehnic al întreprinderii, unde a fost încercată instalația experimental-tehnologică, după coordonarea acestui regulament cu propunătorul regulamentului de laborator al organizației de proiectare, care va proiecta producerea industrială a preparatului și a instituției centrale a departamentului dat; de lansare – de către conducătorul tehnic al întreprinderii, unde se pune în funcțiune capacitatea de producere, după coordonarea lui cu organizația care a elaborat documentația de proiecție tehnică și instituția centrală; cel industrial – de conducătorul tehnic al întreprinderii, unde a fost pusă în funcțiune capacitatea de producere, după coordonarea cu instituția principală.

Regulamentul industrial este un document care la fel ca și FS sau STAS nu poate fi încălcat. Supravegherea îndeplinirii lui este înfăptuită de SCT, care se supune nemijlocit directorului întreprinderii. Pe măsura necesară în regulament pot fi introduse schimbări și adaosuri, care se aprobă în aceeași ordine ca și regulamentele înseși.

Problema principală, atât la elaborarea regulamentului, cât și la realizarea lui în condiții de lucru, este crearea unui astfel de medicament care ar corespunde cerințelor principale moderne.

De aceea ca elaborarea regulamentelor industriale se ocupă colective mari de creație, care, în afară de întrebările de ordin tehnic, hotărăsc și pe cele legate de acțiunea tehnologiei farmaceutice asupra biodisponibilității medicamentelor, elaborarea metodelor indiferente de stabilizare și mărirea termenelor stocării, folosirea materialelor noi pentru ambalare și a substanțelor auxiliare în calitate de componente active ale medicamentelor.

O dată cu asigurarea biodisponibilității, regulamentul industrial trebuie să considere de asemenea și întrebările legate de economia de producere — respectarea normelor de consum, economia materiilor prime, energiei etc. Toate întrebările vizate sînt realizate și coordonate, de obicei, la etapele elaborării regulamentului experimental-industrial așa încît, fiind întocmit în industrie, regulamentul industrial să asigure un ritm maximal de producere prin respectarea tuturor parametrilor necesari.

1.8. PURITATEA MICROBIOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR NESTERILE

În afară de preparatele sterile, într-o măsură chiar și mai mare, industria farmaceutică produce medicamente nesterile, administrarea cărora nu cere o puritate microbiană înaltă. Comparativ pînă nu demult, organele de resort nu înaintau, în genere, nici o cerință față de nivelul purității microbiene a acestor medicamente. Însă în urma apariției diferitelor infecții, care au fost inițiate de prezența în unele medicamente a unui număr însemnat de bacterii patogene și ciuperci, a apărut necesitatea stabilirii unor restricții admise de impuritatea microbiană și pentru remediile medicamentoase nesterile. De aceea în medicină și în industria farmaceutică se pun trei probleme însemnate.

Prima problemă — medico-biologică — stabilirea limitelor științific argumentate ale invaziunii microbiene permise pentru medicamentele nesterile, restricțiilor, află ale numărului de microorganisme în forma medicamentoasă, cît și după componența speciilor florei microbiene. Deoarece problema purității parțiale a remediilor medicamentoase nesterile de invaziunea microbiană a apărut în ultimii 15—20 ani, deocamdată nu sînt primite în toate țările restricțiile unice de invaziune admise pentru preparatele nesterile. Însă tendința unificării cerințelor există și se poate presupune că în viitor vor fi elaborate și primite în majoritatea țărilor cerințe apropiate sau unice ale purității microbiene a formelor medicamentoase nesterile.

A doua problemă — microbiologică — constă în elaborarea metodelor noi sigure de control al invaziunii microbiene a remediilor medicamentoase finite nesterile care urmăresc, mai înfi, scopul controlului calității produsului și, în al doilea rînd, servesc pentru determinarea acelor materii prime și substanțe auxiliare, a acelor poziții și etape ale ciclului tehnologic de preparare a medicamentelor, care sînt sursele potențiale existente și de reducere a invaziunii microbiene ridicate. Controlul microbiologic al

medicamentelor se deosebește esențial de metodele analizei microbiologice tradiționale a obiectelor de sanitarie și microbiologie medicinală. Serviciul microbiologic, fiind asigurat cu metode de analiză sigure și accesibile, trebuie să efectueze controlul culturii microbiene a complexului farmaceutic.

A treia problemă este legată direct de tehnologia preparării medicamentului. Ea consideră atât crearea noilor, cât și modificarea metodelor și instalațiilor cunoscute, care permit micșorarea eficace a invaziei microbiene a medicamentelor nesterile până la nivelul cerut (conform documentelor). Pentru rezolvarea acestei probleme direcția bazată pe aplicarea în practică a ciclurilor tehnologice aseptice de preparare a medicamentelor, a unor operațiuni suplimentare (fie tradiționale, fie modificate, fie noi), care permit sporirea purității microbiene în forma medicamentoasă ce se produce, pare a fi cea mai prielnică. În cazul ciclului tehnologic aseptice de preparare a medicamentelor folosirea operațiunilor suplimentare de decontaminare a microflorei de asemenea este indicată în acele cazuri, când conform datelor analizei microbiologice, nivelul invaziei microbiene a materiei prime inițiale este în așa măsură încât obținerea produsului finit cu nivel microbian de puritate permis este practic imposibilă. Astfel, combinarea culturii sanitare farmaceutice de producere cu alte procedee suplimentare, orientate spre ridicarea purității microbiene, permite a rezolva problema obținerii de medicamente finite nesterile cu nivel admis de invazie microbiană.

Pentru industria farmaceutică prezintă interes, desigur, procedeele posibile și căile decontaminării florei microbiene, care însămințează formele medicamentoase nesterile.

Cazuri de infecție medicamentoasă au fost înregistrate într-un șir de țări: Elveția, Marea Britanie, Danemarca, S. U. A., Australia etc. Cel mai des în preparatele care au dus la maladii se descopereau bacterii din familia Enterobacteriaceae (Salmonella, Escherichia, Citrobacter, Klebsiella), Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus, cât și unele specii de ciuperci de drojdii și mucegai. Sursele de invaziune microbiană au fost materia primă de proveniență naturală, cât și apa care constituia unul din componentele medicamentului. N-a fost exclusă de asemenea contaminarea secundară a produselor semifinite în procesul fabricării și la etapa finală de livrare a produselor finite în perioada lor de divizare și ambalare. Cele mai contaminate sînt talcul, amidonul, gelatina, pulberea cacao, pancreatina, agarul, pepsina. Ceva mai puțin – substanțele sintetice.

Uneori microorganismele sînt cauza instabilității fizico-chimice a medicamentelor.

Unele enzime ale bacteriilor, ciupercilor, descoperite în medicamente, pot duce la destrucția chimică a componenței preparatului și nu se exclude formarea produselor toxice. În formele medicamentoase solide riscul descompunerii preparatului de microorganisme nu-i afit de mare, deoarece umiditatea reziduală aproape în toate cazurile este ceva mai mică decît nivelul necesar pentru dezvoltarea lor. Numai în cazul impurității înalte a materiei prime sau a uscării produsului semifinit umed la temperatura 20-40°C, cît și în condiții nestandarde de stocare a produsului finit (bunăoară, în condiții ridicate de umiditate a aerului) poate avea loc schimbul proprietăților fizico-chimice, biologice, cît și organoleptice ale preparatului ca urmare a dezvoltării în el a bacteriilor și ciupercilor. În medicamentele lichide și moi sînt condiții mai prielnice pentru creșterea și dezvoltarea microorganismelor.

În 1975 metodele de determinare a invaziei microbiene a medicamentelor nesterile au fost incluse în *Compendium Medicamentorum*. La baza elaborării restricțiilor pentru invazia microbiană a preparatelor au fost puse recomandările Organizației mondiale a Sănătății, conform cărora toate formele medicamentoase nesterile au fost separate pe categorii în funcție de metoda de administrare; cerințele purității microbiene a preparatelor se diferențiau în corespundere cu categoria lor. Așa, în preparatele cu acțiune locală (pe pielea lezată, pe mucoasa rinolaringologică) microorganismele vitale pot fi pînă la 100 în 1 g (ml) al medicamentului, în cazul lipsei bacteriilor din familia Enterobacteriaceae, cît și *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*. În toate celelalte preparate nesterile pot fi pînă la 1000 de bacterii vitale și 100 ciuperci (drojdii și mucegai) în 1 g (ml), în cazul lipsei bacteriilor din familia Enterobacteriaceae și *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*.

În funcție de sursa contaminării microbiene și a căilor de invazie microbiană a preparatului sînt posibile diferite căi de asigurare a nivelului necesar de puritate microbiană a medicamentului. E clar că nivelul final al purității microbiene a preparatului depinde de contaminarea componentelor lui și de puritatea încăperilor de producere, iar în unele cazuri – de probabilitatea dezvoltării microorganismelor, nimerite în produsul semifinit sau articolul final în procesul preparării medicamentului și al stocării lui. Cînd invazia microbiană depinde, în primul rînd, de materia primă (care poate fi de origine vegetală sau animală) sau de substanțele auxiliare, pentru a obține un preparat cu nivelul cerut al purității microbiene este suficientă epurarea de microorganisme a cîtorva materiale, deseori unul sau două, mai puternic contaminate de microorganisme. Cînd însă contaminarea microbiană sumară a preparatului este funcția a cîtorva componente sau cînd ea se încorporează

În procedeul preparării, este mai potrivită prelucrarea prin decontaminare a preparatului finit. Alegerea celor mai raționale căi de purificare poate fi determinată nu numai prin structura preparatului și a surselor de invazie microbiană, dar și de sortimentul, volumul preparatelor produse de întreprindere, care trebuie supusă decontaminării, posibilitățile ei tehnologice, economice și organizatorice.

Desigur că în toate aceste cazuri e nevoie de condiții maximal aseptice de producere afit din punct de vedere economic, cât și tehnologic. E mai complicat cînd metodele concrete folosite pentru puritatea microbiană la întreprindere nu se bazează pe puritatea medicamentului, ci a materiei prime sau a produsului semifinit la etapele anterioare ale lanțului tehnologic, iar flora microbiană colaterală poate nimeri în preparat la etapele posterioare de producere sau în acele cazuri, cînd sursa principală de însămînțare este flora microbiană a încăperilor de producere. Vom enumera numai unele metode cu acțiune bactericidă asupra florei microbiene, care însămînțează materia primă și medicamentele nesterile finite: termică, chimică, acțiunea luminii (iradierea UV) și radiația.

După datele contemporane formele medicamentoase nesterile trebuie să corespundă unor cerințe față de puritatea lor microbiană. Aceste cerințe puțin diferă în unele țări și depind de modul administrării preparatului. Căile de creștere a purității microbiene a preparatelor eliberate pot consta în asigurarea purității de flora microbiană afit a preparatului finit, cât și a componentelor lui, în funcție de sursele invaziei microbiene. Pentru rezolvarea acestei probleme pot fi folosite diferite căi fizice (și, posibil, într-o măsură mai mică — chimice) cu acțiune bactericidă asupra materiei prime sau a formei finite. În prezent metoda cea mai cu perspectivă de decontaminare a materiei prime, cât și a medicamentelor prezintă iradierea. Posibil, această afirmare se bazează pe aceea că utilizarea iradierii ionizate este cercetată mai deplin sub toate aspectele — de la cel biologic pînă la cel economic.

Pentru decontaminarea exterioară a formelor finite poate fi utilizată cu succes iradierea ultravioletă. Prelucrarea termică pentru decontaminarea formelor solide și a unguentelor nesterile pînă în prezent este studiată slab.

Problema ridicării purității microbiologice a formelor medicamentoase nesterile poate fi ușor rezolvată prin sursele care le avem astăzi. În industria farmaceutică poate fi utilizat un șir de diverse metode și căi de decontaminare microbiană, iar unele, desigur, astăzi sînt folosite pe larg în producție.

1.9. ETICHETAREA MEDICAMENTELOR INDUSTRIALE

Etichetarea medicamentelor se reglementează de aceleași regulamente industriale, MF și MFT, care corespund medicamentelor date.

Etichetarea poate fi efectuată atât prin lipirea etichetelor, cât și prin impregnarea pe materialul ambalajului (tuburilor, penalelor metalice sau plastice, fiolelor etc.) a textelor cu vopsea specială care nu se spală.

În ambele cazuri etichetele și textele conțin următoarele însemnări generale: ministerul, uzina producătoare și semnul ei comercial, denumirea medicamentului în limbile latină și națională; dozarea (conținutul substanței active); modul administrării; numărul seriei; numărul adeverinței de înregistrare; termenul valabilității (data producerii și termenul limitat; se indică luna și anul); prețul.

Etichetele și inscripțiile pot conține și însemnări adăugătoare cu caracter preventiv, care detalizează, de obicei, condițiile stocării medicamentului.

Particularitățile etichetării medicamentelor fabricate industrial constau în faptul că, în afara etichetelor sau a însemnărilor, impregnate pe ambalaj, se mai marchează și cutiile în care ele se aranjează, textul fiind identic.

1.10. FORMELE MEDICAMENTOASE INDUSTRIALE ȘI LOCUL LOR ÎN APROVIZIONAREA BOLNAVILOR

Prepararea medicamentelor în serie la uzine și întreprinderi mixte (firme) schimbă radical aprovizionarea cu ele a bolnavilor, deoarece întrebuintarea lor pe larg în practica medicală sporește livrarea medicamentelor din farmacii, ce este foarte convenabil mai ales în perioada epidemiilor; ridică calitatea medicamentelor, deoarece în condiții de uzină cu mult mai ușor, decât în farmacie, se efectuează controlul la diferite etape de producere; îmbunătățește condițiile de transportare a medicamentelor pentru că ele au o formă rațională, transportabilă, standardă, ambalaj unificat; ieftinește prețul de cost al medicamentelor, căci în condițiile uzinei este asigurată folosirea tehnicii moderne la prepararea lor.

Deci este clar că înzestrarea farmaciilor cu medicamente finite ajută la raționalizarea locului de lucru al secției de producere a farmaciilor și eliberează un număr oarecare de farmaciști, care pînă atunci au fost ocupați la prepararea *ex tempore* a medicamentelor. Formele medicamentoase industriale în receptura farmaciilor din Republica Moldova alcătuiesc circa 80%.

Vorbind despre importanța medicamentelor industriale, nu trebuie de exclus și receptura extemporală, deoarece unele prescripții standarde nu pot îndestula necesitățile tratamentului individual. De aceea este firesc faptul că în farmacii, alături de un sortiment mare de medicamente industriale, un loc aparte îl ocupă și medicamentele preparate *ex tempore*.

- Capitolul 2

STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Experiența îndelungată a dovedit că medicamentele nu pot fi absolute stabile.

Stabilitatea medicamentelor este limitată de schimbările de natură fizică, chimică și microbiologică.

Formele medicamentoase reprezintă sisteme disperse instabile și pot suferi diferite transformări care se supun legilor termodinamice. Numeroase medicamente se găsesc într-un echilibru, dar degradează prin cedarea energiei libere, stare în care valoarea terapeutică este scăzută sau nulă. De aceea stabilitatea medicamentelor este limitată și ele sînt considerate stabile o anumită perioadă de timp, perioadă în care corespund exigențelor farmacopeice sau anumitor norme de calitate. Cea mai importantă prevedere în această direcție se referă la conținutul cantitativ al substanțelor medicamentoase, conținut care trebuie să corespundă normelor standarde. Pentru medicamentele la care nu sînt prevăzute condiții farmacopeice, se consideră că acestea sînt stabile pînă cînd cantitatea de substanță activă atinge limita de 90% din cantitatea inițială.

Astfel stabilitatea unui medicament poate fi definită ca perioada de timp care se scurge de la preparare pînă la data limită la care acesta corespunde încă exigențelor stabilite oficial. Această perioadă în care un preparat farmaceutic este considerat stabil se numește "durată de valabilitate", iar data expirării "termen de valabilitate".

Unele medicamente pot fi stabile timp de mai mulți ani, iar altele, dimpotrivă, suferă transformări intense și rapide, și de aceea pentru ele se stabilesc anumite termene de valabilitate. Astfel, antibioticele, la care în toate țările se declară termene de valabilitate, după expirarea lor ele nu mai pot fi folosite. Pe eticheta medicamentelor se indică termenul de valabilitate cu scopul combaterii practicii de a folosi sau refolosi medicamentele cu termen expirat.

2.1. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ STABILITATEA MEDICAMENTELOR

Stabilitatea medicamentelor poate fi influențată de o serie de factori interni sau externi care determină și accelerează degradarea.

Factori interni. În general, medicamentul constituie un complex de ingrediente. Între aceste componente pot avea loc diferite interacțiuni care modifică calitatea inițială a medicamentului. O asociere adecvată a substanțelor medicamentoase și auxiliare și un mod de condiționare corect poate evita sau limita astfel de interacțiuni nefavorabile.

Factori externi. Un șir de factori externi pot să influențeze transformările preparatelor farmaceutice: ambalajul, aerul, temperatura, lumina etc.

Ambalajul. Unele substanțe cedate de recipientele din sticlă, ionii metalici cedați de recipiente metalice, pluta, cauciucul sau materialele plastice din care sînt confecționate sistemele de închidere, pot să provoace modificări ale medicamentelor. În acest context farmacopeea prevede că ambalajele nu trebuie să cedeze din componentele lor și nu trebuie să reacționeze chimic sau fizic cu substanțele pe care le conțin. Totodată, ambalajele trebuie să fie prevăzute cu sisteme de închidere (dopuri, capace, dispozitive speciale), care să protejeze conținutul de influența agenților externi.

Aerul. Prin componentele sale: oxigen, carbon dioxid, umiditate, micro-organisme, poate accelera multe fenomene de descompunere, de aceea normele tehnice interne recomandă păstrarea majorității medicamentelor în recipiente "bine închise", dotate cu sisteme de închidere adecvate pentru a asigura, pe de o parte, izolarea conținutului de mediul extern și evitarea contaminării sau impurificării accidentale, iar, pe de altă parte, pentru a evita unele modificări ale preparatelor: evaporarea solvențului, pierderea apei de cristalizare, fixarea oxigenului, a carbonului dioxid sau a umidității din aer. Condițiile de ambalare și păstrare folosite trebuie să asigure protejarea acestora.

Temperatura. Temperaturile ridicate sporesc viteza reacțiilor chimice de descompunere sau pot produce modificări de natură fizică. Indicațiile privind respectarea unor anumite condiții de temperatură la păstrarea medicamentelor sînt întotdeauna prezente în farmacopee. FS XI utilizează o serie de expresii: "la rece" – cînd se înțelege păstrarea între 0° și 6°C, "la loc răcoros", ceea ce indică o temperatură cuprinsă între 6° și 15°C și "la temperatura normală" sau "la temperatura obișnuită", ceea ce indică păstrarea între 15° și 25°C (subînțelegînd temperatura camerei 20°C).

Lumina este de asemenea un factor de activare a unor reacții de descompunere. Pentru evitarea influenței luminii, farmacopeea utilizează expresia "ferit de lumină", prin care se înțelege că recipientele de sticlă trebuie să fie colorate în brun-închis sau să se păstreze la întuneric, în dulapuri închise.

2.2. MODIFICĂRILE MEDICAMENTELOR

În timpul păstrării, medicamentele pot să sufere modificări dintre cele mai complexe și mai intense datorită unor procese de natură fizică, chimică sau microbiologică.

2.2.1. Modificări fizice

Caracterele fizice ale medicamentului se pot lămurii prin degradările suferite în timpul conservării și depozitării, ceea ce aduce prejudicii grave calității și ca urmare preparatul nu mai poate fi utilizat.

Modificările fizice mai importante sînt: schimbarea stării de agregare prin volatilizarea unor lichide, lichefierea unor pulberi; modificarea gradului de dispersie la sisteme disperse heterogene, cremarea și inversia fazelor în emulsii, sedimentarea suspensiilor; modificări datorită cedării apei de cristalizare la preparatele solide sau a fixării umidității datorită higroscopicității.

2.2.2. Modificări chimice

Schimbările provocate de reacții chimice sînt de asemenea profunde, afectează calitatea medicamentelor mai mult sau mai puțin intens, în dependență de viteza de reacție. Astfel de degradări au loc în mediu lichid și, în primul rînd, în soluții apoase.

Hidroliza este o reacție des întîlnită care produce degradări importante, deoarece foarte multe substanțe medicamentoase sînt sensibile a fi modificate prin acest mecanism avînd loc dedublări cu formare de substanțe mai puțin active sau complet inactive. Hidroliza prezintă importanță pentru o serie de grupe de substanțe organice: esteri, amide, lactone, eteri, combinații halogene.

Oxidarea este de asemenea un proces chimic important care transformă aldehidele, eterii, acizii carboxilici nesaturați și esterii acestora.

În proces deosebit îl prezintă problema autooxidării grăsimilor și a uleiurilor.

Racemizarea este o modificare întâlnită la medicamentele optic active, deoarece formele *levo* ale substanțelor sînt mai eficace decît cele *dextro*.

Medicamentele pot fi contaminate cu diferite microorganisme: bacterii, drojdii, ciuperci și chiar alge. Prezența unor microorganisme sau a unor produse de metabolism al acestora (toxine, substanțe pirogene) face ca preparatele să devină toxice pentru organism. Bineînțeles că bacteriile patogene nu trebuie să fie prezente în preparatele medicamentoase. Drojdiile și ciupercile pot găsi condiții favorabile de dezvoltare în unele medicamente cărora le provoacă alterări ce se manifestă prin schimbarea aspectului și a caracterelor chimice și fizice inițiale.

Formele medicamentoase pot fi contaminate cu microorganisme, dacă nu au fost obținute din substanțe sterile, nu au fost preparate pe cale aseptică sau dacă nu au fost supuse sterilizării. Asigurarea condițiilor necesare pentru ca preparatul să nu se altereze sau să fie contaminat în timpul păstrării este o altă cerință obligatorie.

Microorganismele se dezvoltă în prezența apei, de aceea soluțiile apoase sau preparatele care conțin apă sînt cele mai favorabile invaziei microbiene. Totuși și preparatele solide pot fi contaminate.

În general, substanțele auxiliare contribuie foarte mult la dezvoltarea microorganismelor. Astfel, o serie de produse cum ar fi zahărul, amidonul, mucilagiile, gelatina pot constitui mai des în faza apoasă medii favorabile creșterii microorganismelor.

2.3. MODIFICĂRI MICROBIOLOGICE

O dată cu transformările fizico-chimice medicamentele pot suferi și transformări microbiologice, mai ales în cazul celor care nu sînt sterilizate final sau nu sînt preparate aseptice.

Contaminarea medicamentelor cu bacterii, ciuperci, alge, virusuri sau cu produsele lor de metabolism poate surveni ca urmare a unor cauze multiple. Prezența și dezvoltarea microorganismelor în preparate medicamentoase poate constitui un indicator al condițiilor igienice de producere a medicamentelor respective; poate determina instabilitatea produsului prin descompunerea microbiană a substanțelor auxiliare, pierderea activității prin descompunere microbiană a substanțelor active, creșterea toxicității prin produși ai

metabolismului microbial și pericol de infecție de tip local, mai ales, datorită bacililor gramnegativi.

Ca indicatori exteriori ai unor modificări microbiologice se pot menționa: formarea de mucegaiuri, de colonii bacteriene, apariția unor tulburări sau precipitate, colorări, modificarea mirosului și formarea de gaze.

2.3.1. Factorii care contribuie la contaminarea medicamentelor

Contaminarea microbială a medicamentelor este determinată de mai mulți factori interdependenți: direcți (materii prime, recipiente, instalații, ustensile, operatori care folosesc materialele și conduc procesul de producție, mediul ambiant, ambalajul) sau indirecti (forma farmaceutică, compoziția sa).

Riscul contaminării prin materii prime poate determina atât contaminarea preparatului, cât și a recipientelor și instalației utilizate în cursul preparării.

Spațiul de producție, aparatura, instrumentarul și recipientele de sticlă sau de material plastic constituie o sursă importantă de contaminare, din care cauză trebuie de urmărit și controlat gradul lor de curățenie și de dezinfectare. Unele operații ca: amestecarea, cernerea, granulara, uscarea și altele, efectuate în recipiente curate și dezinfectate, nu prezintă o contaminare importantă.

Personajul implicat în procedeul de producție al medicamentului trebuie să respecte cerințele unei igiene personale și colective riguroase. Pielea și mucoasele, secrețiile conjunctivale, cavitatea bucală etc. influențează contaminarea microbială a medicamentelor.

În ceea ce privește nivelurile de contaminare a pielii sau cavităților naturale ale organismului uman, numărul microorganismelor scade pe măsură ce crește distanța de la suprafața pielii. Aceste considerente impun ca personalul care lucrează în secții de preparare a medicamentelor să poarte mănuși și haine de protecție și să păstreze o igienă personală riguroasă care să corespundă normelor impuse.

Microflora aerului, formată în general din microorganisme nepatogene și patogene de proveniență umană sau animală, poate influența contaminarea medicamentelor. De aceea se recomandă compartimentarea spațiilor mari și dezinfectarea spațiului de lucru și a instalațiilor utilizând filtre bacteriologice, lămpi UV etc.

Ambalajele utilizate în producție: tuburile de unguente, flacoane de sticlă sau de material plastic, cutii de carton, capsule gelatinoase etc. consti-

tuie de asemenea o sursă de contaminare cu mai mulți sau mai puțini germeni, ciuperci etc. De aceea conservarea medicamentelor, în condiții de depozitare, trebuie făcută în ambalaje adecvate, închise etanș la o temperatură și umiditate care să nu permită dezvoltarea microorganismelor.

Natura și compoziția formel medicamentoase constituie un factor important indirect al contaminării microbiene a medicamentelor. Comparativ contaminarea formelor solide (granule, drajeuri, comprimate) este inferioară formelor semisolide (unguente, supozitoare) și, mai ales, celor lichide apoase (siropuri, emulsii, suspensii). În cazul medicamentelor lichide dezvoltarea unor germeni poate fi favorizată de existența unor substanțe care pot constitui pentru ele elemente nutritive ca fosfați, proteine, extracte vegetale etc., care sînt degradate și transformate în surse de energie. În afară de aceasta, multe substanțe auxiliare ca: zahărul, amidonul, pectinele, agarul, diferite gume, gelatina în soluție apoasă constituie medii favorabile dezvoltării de microorganisme, chiar și pe substraturi care conțin antibiotice.

Degradări ale medicamentelor pot avea loc și sub acțiunea enzimelor secrete de microorganisme.

Prevenirea contaminării microbiologice se poate realiza prin mai multe procedee: sterilizarea prin căldură uscată sau umedă, cu gaze (etilen oxid), radiații ionizante, filtrarea microorganismelor utilizînd filtre Chamberland, Seitz, membrane filtrante sau utilizînd agenți de conservare. Ultimii trebuie să posede o acțiune microbiostatică și frecvent una microbicidă, cu spectru larg microbian, să fie suportat fiziologic, să nu aibă nici o acțiune farmacodinamică, să fie compatibil chimic și fizico-chimic cu componentele și să posede o bună stabilitate fizico-chimică.

2.3.2. Căile de sporire a stabilității microbiene a medicamentelor

În funcție de preparatele medicamentoase și forma lor, industria folosește diferite căi de protecție de impurități microbiene și de degradare microbiană a medicamentelor. Astfel metoda cea mai larg răspîdită întru preîntîmpinarea descompunerii principiilor active în medicamentele injectabile de microorganisme și produsele lor vitale este respectarea condițiilor aseptice pe tot parcursul procesului tehnologic de preparare și sterilizarea corespunzătoare a preparatelor finite înfiolate deja. În asemenea mod se poate asigura o stabilitate a formelor medicamentoase oftalmice, comprimatelor, pudrelor și pulberilor,

a unor forme medicamentoase moi. Combinarea condițiilor aseptice de preparare a medicamentelor și sterilizarea lor posterioară este una din cele mai sigure metode de sporire a stabilității antimicrobiene. Însă și această metodă nu poate exclude complet posibilitatea invaziunii microbiene a preparatului, cînd este utilizat de bolnav, mai ales dacă preparatul este calculat pentru multidoze, care cer o dezetașeitate deasă a ambalajului. În aceste cazuri se procedează la folosirea conservanților.

Conservanții sînt utilizați de asemenea și în acele cazuri, cînd lipsește garanția față de sterilitatea deplină a preparatelor farmaceutice, destinate pentru utilizarea parenterală, cît și pentru preîntîmpinarea descompunerii microbiene a unui șir de forme medicamentoase, care conțin componente netastabile.

În calitate de conservanți este propusă o grupă mare de substanțe chimice, deseori subdivizate în conservanți — compuși organici (etanolul, alcoolul benzilic, esterii acidului paraoxibenzoic, clorbutanolhidratul, dodecilbenzilamoniul clorid etc.), conservanți — compuși neorganici (natriul tetraborat, acidul boric, săruri ale metalelor grele, hidrogenul peroxid etc.), conservanți — compuși metaloorganici (mertiolatul, natriul fenilsalicilat, mercurul nitratfenil etc.).

Utilizarea conservanților cere atenție și precauție deosebite din punct de vedere igienic pentru pericolul real al lor față de organismul uman. Problema constă în aceea că, fiind utilizați cu scopul de a suprima activitatea vitală a microorganismelor în medicamente, conservanții deseori sînt toxine protoplasmice totale și pot poseda acțiune alergică, cancerigenă, embriotropică și mutagenică. Datele toxicologiei, care stau la baza standardelor biologice pentru conservanți, orientate la stabilirea și controlul concentrațiilor tolerante ale conservanților și folosirea corecției pentru securitate (micșorarea dozei conservanților de 50—200 ori, care nu duce la un efect negativ toxic vast un timp anumit fiind folosit pe animale, deseori mai mult de un an) nu garantează siguranța reală a conservanților. În ultimii ani au apărut un șir de date despre acțiunea biologică negativă a substanțelor, recomandate în calitate de conservanți, folosiți chiar zeci de ani.

Un interes deosebit, în legătură cu aceasta, prezintă realizările tehnologiei farmaceutice contemporane, care permit pentru un șir de forme medicamentoase și preparate rezolvarea problemelor invaziei microbiologice, folosind scheme tehnologice speciale de obținere a preparatelor și tipurilor noi de ambalaje, ce face reală îndeplinirea principiului contemporan: fără microbi și fără conservanți. De exemplu, pentru o serie de medicamente

lichide, a căror formă de livrare sînt flacoanele de diferite volume, calculate a fi deseori folosite de bolnavi, s-au recomandat ambalaje de mase plastice unicate (unidoze). Astfel, pot fi preparate picături oftalmice, spălături, comprese, unguente, pudre etc. Fiecare ambalaj, anterior sterilizat, în condiții aseptice se umple cu preparatul sterilizat sau purificat prin metodă corespunzătoare de invaziunea microbiologică și se etanșează. Înainte de administrare, medicul sau bolnavul dezetanșează flaconul, care conține unidoza preparatului, bunăoară 4-12 picături, 0,05 g unguent etc., respectînd indicațiile necesare. După administrarea imediată, containerul de masă plastică destinat unidozei se aruncă. Așa metodă de sterilizare antimicrobiană a medicamentelor are perspectivă afît din punctul de vedere al eficacității și al fiziologiei procesului de stabilizare ca atare, cît și din punct de vedere economic. Invazia cu microorganisme prin utilizarea repetată este exclusă. Aceasta permite să se păstreze acțiunea îndelungată la preparatele cele mai sensibile microbiologic. Doza exactă exclude posibilitatea supradozării și cheltuielii de surplus de medicamente.

Este clar că elaborarea și prepararea formelor medicamentoase într-un sortiment mare permite de micșorat folosirea neîndreptățită a conservanților în farmaceutică. Trebuie totodată de menționat și lărgirea posibilităților de utilizare mai amplă a metodelor fizice de sporire a stabilității medicamentelor în procesul stocării, legate de modernizarea tehnologiei de producere a medicamentelor și răspîndirea largă a metodelor aseptice și sterilizarea preliminară a medicamentelor în procesul tehnologic, care este condiția principală de preparare a formelor medicamentoase unidoze.

2.4. CONTROLUL ȘI PREVEDEREA CONSERVĂRII

Pentru aprecierea stabilității medicamentelor, în trecut se urmărea comportarea acestora la temperatura ambiantă o perioadă de timp egală cu cea prevăzută pentru a fi stocate. Această metodă nu mai corespunde cerințelor actuale, perioadele de observație trebuind scurtate prin aplicarea unor teste speciale. În general, prevederea stabilității este destul de dificilă, dar se pot face evaluări aproximative pe baza studiilor efectuate la temperaturi mari.

Este necesară o cercetare fundamentală pentru a stabili degradările posibile, mecanismele implicate și factorii care accelerează descompunerile cum ar fi: căldura, lumina, oxigenul, umiditatea, prezența altor substanțe. În plus trebuie stabilită natura produselor de degradare și eventualele acțiuni toxice.

Astfel, medicamentele sînt supuse la condiții extreme, neprielnice, de păstrare: temperaturi ridicate, variații luminoase, umiditate, variații de pH, acțiunea agenților oxidanți sau reducători, centrifugare etc.

Pe baza interpretării rezultatelor unor atare încercări se pot trage concluzii asupra comportării preparatelor în condiții obișnuite și se poate prevedea un termen aproximativ de valabilitate. Aceste metode poartă numele de teste de degradare accelerată. Ele dau rezultate mai sigure în sistemele lichide (soluții, emulsii, suspensii), dar unele indicații prețioase pot fi obținute și la sistemele eterogene solide.

La soluțiile adevărate se pot calcula datele de expirare atunci cînd stocarea se face la temperatura obișnuită pe baza constantelor de reacție la temperaturi ridicate. Studiul emulsiilor și suspensiilor este complicat de stabilitatea fizică a dispersiilor. Formele solide sînt de asemenea greu de studiat pe această cale.

Cel mai studiat factor este temperatura. Menținerea medicamentului la temperaturi ridicate și urmărirea vitezei de degradare permit extrapolarea la temperaturi mai scăzute a datelor.

Realizarea practică a testelor de degradare accelerată se face prin metode rapide sau foarte rapide. În metodele foarte rapide se folosesc temperaturi de 50°C sau mai ridicate timp de cîteva ore sau zile. Aceste metode, care constituie de obicei încercări preliminare, sînt "brutale" și "traumatizante". Astfel de încercări sînt deseori utile pentru a preciza comportarea unui produs.

Alegerea excipienților, studiul unor incompatibilități între componente sînt probleme care pot fi rezolvate în modul următor. Pentru a se evita erorile, examinarea se face simultan la mai multe temperaturi, cele mai curente fiind: 50, 60, 70°C. Metodele rapide se practică la temperaturi mijlocii între 40–70°C. Se poate lucra la o singură temperatură sau la mai multe temperaturi simultan, iar timpul de urmărire este de 1, 3, 6 sau maximum 12 luni.

Metodele rapide sînt bazate pe studiul reacției cinetice de degradare a substanțelor medicamentoase. Utilizînd factorii care accelerează reacțiile chimice (temperatura, umiditatea, pH-ul mediului, oxigenul) într-un termen scurt, se pot stabili cantitativ acele schimbări, care au loc în medicament la stocare. Pe baza rezultatelor obținute se stabilesc parametrii optimi pentru conservarea medicamentelor: regimul de temperatură, umiditate, lumină, pH-ul mediului, condiții de ambalare etc.

Cercetările prin metode rapide a stabilității medicamentelor și căilor de stabilizare a lor includ următoarele etape: determinarea ordinului reacției de degradare; calculul constantei vitezei de reacție și a coeficientului de

temperatură; determinarea funcției pII-ului (pentru soluții) și a lumini; determinarea stabilității medicamentelor în prezența oxigenului din atmosferă și în mediul gazului inert. În dependență de scopul cercetărilor, unele etape pot fi excluse. Dacă se cercetează formele medicamentoase, atunci se stabilește așa indici ca schimbarea culorii, transparenței, pII-ul mediului pentru soluții, timpul dezagregării, tăriei, friabilității pentru comprimate ș. a.

Cercetările prin metodele rapide sînt efectuate, introducînd probele în tuburi de sticlă sau fiole în cantități îndestulătoare pentru o unică cercetare. Pe durata de experimentare se cere o menținere strictă a regimului de temperatură. Cu acest scop se folosesc ultratermostate, care permit menținerea constantă a temperaturii în limitele necesare cu o exactitate de $\pm 0,2-1^{\circ}\text{C}$. Ridicînd temperatura, de regulă, se accelerează procesele fizico-chimice ce au loc în medicamente. Funcția vitezei reacției chimice față de temperatură se află la baza metodelor de degradare accelerată și se determină sau din regula lui Want-Goff, sau din formula lui Arrhenius.

Metoda cea mai simplă pentru determinarea termenului de valabilitate a substanțelor și formelor medicamentoase este cea izotermică, bazată pe folosirea regulii lui Want-Goff: prin ridicarea temperaturii cu 10°C viteza reacției chimice se mărește de 2-4 ori. Această regulă este adecvată numai pentru reacțiile care decurg într-o limită mică de temperaturi. Astfel, deoarece pentru determinarea termenului de valabilitate de obicei se ia limita de temperatură de 10°C și cercetările se fac între $40-70^{\circ}\text{C}$, atunci regula lui Want-Goff este destul de folositoare. În baza acestei reguli a fost elaborată o "Instrucție temporară" pentru lucrările de cercetare a termenelor de valabilitate pe baza metodicii degradării accelerate la temperaturi ridicate.

Potrivit cerințelor acestei instrucții, medicamentul cercetat aflat în ambalajul corespunzător al producătorului se supune unei acțiuni la temperaturi ce depășesc temperatura medie de stocare. Astfel se micșorează intervalul de timp în perioada căruia au loc procese fizice sau chimice ce duc la degradarea substanței medicamentoase în condiții obișnuite de stocare pînă în limitele admise (de 10%). Alegînd bine limita de temperatură, se schimbă practic aceiași indici de control ai calității substanțelor medicamentoase, ca și în condițiile obișnuite de stocare, numai că într-o limită de timp cu mult mai mică. Asemenea modelare artificială permite stabilirea termenului de valabilitate a substanței medicamentbase la temperatura normală. Plus la aceasta, metoda rezolvă și altă problemă — se poate determina temperatura de păstrare, care asigură termenul de valabilitate necesar (pentru preparate cu un termen de valabilitate limitat la temperatura camerei).

Termenul de valabilitate (T_v) la temperatura de păstrare (t_p) este legat cu termenul de valabilitate experimental (T_e) la temperatura de păstrare experimentală (t_e) prin relația:

$T_v = K \cdot T_e$, unde K este coeficientul de corelație:

$$K = A \frac{t_e - t_p}{10}$$

Aplicînd regula lui Want-Goff, coeficientul de temperatură al vitezei reacției chimice (A) la mărirea temperaturii cu 10°C este obținut, fiind egal cu $A = 2$.

De aici ușor se calculează mărimile lui K la diferite schimbări de diferențe ale temperaturilor $t_e - t_p$:

$t_e - t_p, ^\circ\text{C} \dots\dots$	10	20	30	40	50	60	70
$K \dots\dots\dots$	2	4	8	16	32	64	128

Condițiile și ordinea efectuării experimentului pentru determinarea termenului de valabilitate conține următoarele:

1. Experiențele se efectuează în termostate la o temperatură cît mai ridicată în limitele $50\text{--}100^\circ\text{C}$, care trebuie să asigure obținerea rezultatelor pentru stabilirea termenului de valabilitate într-o perioadă de timp cît mai scurtă. Însă la o asemenea temperatură nu trebuie să aibă loc schimbări ireversibile în starea agregativă a produsului.
2. Determinarea termenului de valabilitate trebuie să se efectueze pe cel puțin trei serii de remedii medicamentoase.
3. Temperatura păstrării experimentale (t_e) trebuie să depășească temperatura medie de păstrare (t_p) nu mai puțin de 10°C .
4. Analiza calității probelor cercetate trebuie efectuată după indicii din DTN (MF, MFT).
5. Indicii calității se determină peste intervale de timp, echivalente la 6 luni de păstrare în condiții obișnuite (pentru medicamentul concret). Perioadele de control, cînd $A = 2$, sînt:

$t_e - t_p, ^\circ\text{C} \dots\dots$	10	20	30	40	50	60	70

Perioada de control

($\times 24$ ore)	92	46	23	11	6	2,9	1

6. Cantitatea de medicament, destinat pentru păstrarea experimentală la fiecare din temperaturile alese, trebuie să fie îndeajuns pentru îndeplinirea a șase cercetări paralele.

7. Începutul păstrării experimentale se socotește momentul cînd produsul a fost introdus în termostat, iar sfîrșitul — ori sfîrșitul experimentului, ori acea perioadă de timp, cînd remediul medicamentos nu mai continuă să îndeplinească cerințele DTN (MF, MFT).

8. Termenele de păstrare experimentală limitate la diferite temperaturi corespund termenelor de trei sau cinci ani de păstrare obișnuită la următoarele rezultate de păstrare experimentală ($\times 24$ ore):

$t_e - t_p, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70

termen de valabilitate

3 ani	578	274	137	68	34	17	8,6

termen de valabilitate

5 ani	913	456	228	114	57	29	14,3

9. Pentru a calcula termenul de valabilitate se înmulțește termenul de păstrare experimentală cu coeficientul de corelație (K). Din mărimile calculate (la diferite $t_e - t_p$) se calculează media aritmetică. Cînd deosebirea depășește 180 zile termenul de valabilitate, găsit la temperatura mai înaltă, se înălțură.

10. Dacă termenele de valabilitate pe serii ale medicamentelor diferite se deosebesc cu nu mai mult de 60 zile, media se află obișnuit, ori ca termen de valabilitate se ia cea minimală din mărimile determinate.

11. Folosind rezultatele experimentului, se poate calcula de asemenea temperatura stocării, care permite asigurarea termenului de valabilitate stabilit.

În acest scop se folosește una din relațiile:

$$t_p = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{T_v - 20^\circ}{T_v}$$

sau

$$t_p = t_e + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{T_e}{T_v}$$

12. Ca temperatură de păstrare prielnică maximă teoretic se ia temperatura prin care termenul de valabilitate a remediului este egal cu trei ani. Ea se calculează releșind din termenul de valabilitate la 20°C după formula, care rezultă din cea precedentă:

$$t_{\max} = 20 + \frac{10}{\lg A} \lg \frac{T_v 20^\circ\text{C}}{3 \times 365}$$

unde $T_v 20^\circ\text{C}$ – termenul valabil la 20°C, în zile; 3×365 – termenul valabil echivalent la trei ani de zile.

Rezultatele calculului $t_{\max}$, cînd $A = 2$, corespund datelor următoare:

$T_v 20^\circ\text{C}, (\times 24 \text{ ore}) \dots$	180	270	365	548	730	1095	1460
	1865	2190	2920	4380			
$t_{\max}, ^\circ\text{C} \dots \dots \dots$	-6	0	4	10	14	20	24
	27	30	34	40.			

Metodele degradării accelerate, bazate pe folosirea relației lui Arrenius, în dependență de metodele de termostatare, se împart în izotermice și anizotermice și în calcule sînt puțin mai complicate.

După cum s-a arătat mai sus, rezultatele cercetărilor sînt extrapolate pentru a se deduce comportarea produsului în condiții normale de stocare. Cercetarea ține seama de modul de condiționare a preparatelor, de ambalaj, de modul de închidere etc.

Deși metodele de degradare accelerată nu reproduc întocmai condițiile de păstrare normală și pot apărea unele erori datorită interpretării rezultatelor, ele sînt deosebit de utile pentru a prevedea, în linii mari, comportarea unui medicament, influența diferitelor substanțe ajutătoare, rolul condiționării produsului.

În ciuda dificultăților, studiul de stabilitate accelerată reprezintă o ramură esențială a cercetării în domeniul formulării.

Studiile complexe de degradare accelerată trebuie să facă o selecție a testelor care se aplică pentru preparatul supus cercetării, să alcătuiască o schemă cu precizarea parametrilor de testare (temperatura, gradul de umiditate, durata de experimentare) în funcție de condițiile asemănătoare climatei regiunii, unde va fi folosit, să compare mai multe loturi de preparate etc.

Concomitent cu stabilirea testelor se fixează natura metodei de control și a produselor la care acestea se aplică, cele mai importante elemente fiind:

- testarea formei medicamentoase care se face prin probe specifice;
- testarea chimică, ce urmărește determinarea cantitativă a componentelor active, identificarea și eventual dozarea produselor de descompunere;
- determinarea indicilor reologici;
- determinările biologice ce comportă o gamă largă de încercări biologice care pun în evidență alterarea unor substanțe active (medicamente opoterapice, unele antibiotice);
- probe de utilizare, care controlează condițiile ce trebuie îndeplinite de medicament la administrare (posibilitatea prelevării dozelor fracționate, menținerea omogenității, a gustului inițial etc.).

2.5. AMBALAREA ȘI MATERIALELE DE AMBALAJ

Metoda industrială contemporană de producere a medicamentelor, dezvoltarea și diversificarea producției de medicamente, participarea la schimburile internaționale, creșterea nivelului de trai au impus perfecționarea activității în domeniul condiționării sau ambalării.

Ambalajul medicamentelor trebuie să îndeplinească, în primul rând, funcția de protecție și conservare a conținutului și, în al doilea rând, să ușureze manipularea, transportul și eliberarea. Ambalarea modernă a medicamentelor cunoaște o complexitate foarte mare în ce privește materialele folosite, metodele și dispozitivele de ambalare, numărul mare al accesoriilor de protecție și prezentare, condițiile de transport, de eliberare și chiar de administrare. Ambalarea este operația prin care se asigură protecția produsului din momentul producerii și pînă în momentul folosirii.

Ambalajul reprezintă totalitatea elementelor destinate să cuprindă sau să învelească unul sau mai multe produse în vederea asigurării integrității și calității acestora și să ușureze manipularea, păstrarea și administrarea. Ambalajul este socotit uneori ca un sistem cu două funcții principale: una de protecție fizică, chimică, microbiologică, mecanică și alta necesară promovării produsului. În cazul medicamentelor promovarea se referă la o prezentare atractivă, la identificarea și ușurarea utilizării. Ușurarea utilizării produsului se referă la indicarea modului de folosire, posibilitatea deschiderii și a închiderii, fracționarea dozelor.

Ambalajul pentru medicamente este considerat deseori ca făcând parte integrantă din medicamente și de aceea farmacopeile cuprind întrevederi prescrise pentru materialele de ambalaj, pentru recipiente, fiole etc. Tocmai de aceea operația de condiționare este de o mare importanță, iar uneori reprezintă o fază esențială în procesul de producție în care se impune respectarea unor exigențe foarte stricte, cum este cazul soluțiilor injectabile.

Efectele recipientelor asupra stabilității medicamentelor au început să fie studiate mai profund în ultimele patru decenii. Înainte de secolul al XX-lea, preocupările principale erau legate de aspectul estetic, elegant al recipientelor care erau bogat ornamentate.

În afară de producere, uzinele farmaceutice efectuează și fisionarea medicamentelor. Prin fisionare se subînțelege turnarea și divizarea preparatelor în doze nu prea mari, necesare pentru administrare de către bolnavi într-un termen stabilit. Fisionarea, de obicei, este strâns legată de ambalare și se face integral.

Ca materiale de ambalaj în prezent sînt utilizate: sticla, materialele plastice, metalele, hîrtia și cartonul.

Materialele principale folosite ca dopuri sînt: pluta, cauciucul, materialele plastice, hîrtia, sticla.

2.5.1. Materialele de ambalaj din sticlă

Sticla este singurul material de ambalare folosit pentru toate formele dozate. Este un material inert, transparent, relativ stabil, impermeabil.

Sticla ca material de ambalaj se supune controlului stabilității termice și chimice.

În tab. 1 sînt prezentate tipurile sticlei folosite în farmaceutică.

Tabelul 1

Tipurile sticlei de ambalaj și utilizarea lor

Denumirea sticlei	Tipul sticlei	Domeniul întrebunțării
1	2	3

Ambalaj medical

MA

Pentru preparate uscate cu destinație diferită, stabile față de lumină. Pentru preparate dense și lichide de uz intern sau extern, stabile față de alcalinitate și lumină.

1	2	3
Ambalaj medical decolorat	MAD	La fel. Sticla MAD are un aspect mai frumos decât cel al MA. Pentru preparate uscate de diferită destinație, instabile la lumină. Pentru preparate de uz intern și extern, dense și lichide stabile la acțiunea alcaliilor și instabile la lumină.
Ambalaj medical slab alcalin	AB-1	Pentru preparate de uz intern și extern uscate, dense și lichide stabile la alcalii slabe și lumină.
Ambalaj medical neutru	SN-1	Pentru soluții injectabile și alte preparate, pentru administrare diferită, stabile la lumină și instabile la acțiunea alcaliilor sticlei.
La fel	SN-2	La fel. Tipul SN-2 este mai alcalin decât cel SN-1.
La fel	SN-3	La fel. Este mai stabilă decât sticla de tipul SN-1, deoarece este mai puțin alcalină, conține mai mult B_2O_3 .

Inerția sticlei. Deși alcalinitatea sticlei poate ridica unele probleme în cazul soluțiilor parenterale, totuși sticla, în comparație cu alte materiale pentru ambalare, poate fi considerată inertă și lipsită de incompatibilități. Alegerea tipului de sticlă poate evita problema alcalinității. Farmacopeile și standardele prezintă diferite tipuri de sticlă, testele și limitele pentru rezistența chimică a fiecăruia.

Transparența. Claritatea sticlei permite și controlul produsului, avantaj care este diminuat parțial când protecția contra acțiunii luminii pentru un produs dictează utilizarea unei sticle colorate, care blochează trecerea razelor luminii.

Stabilitatea. Sticla este un material rigid, care rezistă șocurilor termice, este igienică, putând fi ușor spălată, și relativ ieftină. Sticla nu degradează în condiții extreme de mediu și protejează medicamentele contra unor factori ambalanți care pot accelera descompunerea.

Recipientele de sticlă prezintă, totuși, unele dezavantaje, dintre care mai evidentă este fragilitatea lor. Acestea adaugă unele cheltuieli de transport, indiferent dacă sînt goale sau umplute cu medicamente. Sticla cîntărește mai mult decât plasticul și alte materiale, o caracteristică care contribuie, de asemenea, la creșterea cheltuielilor de transport. Pentru recipientele de sticlă, comparativ cu cele de plastic, este nevoie de pereți mai groși; ceea ce mărește volumul și greutatea ambalajului. Sticla este admisă pentru a fi folosită la ambalarea tuturor medicamentelor. Orice alt material de ambalare propriu-zis,

fiind propus de producător, este testat, în comparație cu sticla, ca standard înainte de a putea fi folosit pentru condiționarea medicamentelor.

2.5.2. Materialele plastice

Materialele plastice se utilizează pentru ambalarea medicamentelor mai ales în ultimele trei decenii. Aceasta se datorește, în mare măsură, gamei largi de plastice disponibile și capacității lor de a se adapta multor forme de ambalaj cum ar fi flacoane, cutii, seringi și tuburi. Alte avantaje ale materialelor plastice sînt: greutatea de volum redus, lipsa fragilității recipientelor și aspectul plăcut.

Dezavantajele principale sînt: pierderea conținutului prin pereți, sorbția, reacțiile chimice, modificarea sau stabilitatea materialului. Unele din aceste dificultăți pot fi evitate prin cunoașterea proprietăților fizice ale plasticului, prin cunoașterea stabilității chimice a medicamentului.

Permeabilitatea. Peretele de material plastic permite diferite schimburi între conținut și agenții externi. Aerul poate pătrunde în plastic și prin prezența oxigenului, a carbonului dioxid sau a vaporilor de apă, poate produce diferite modificări ale medicamentelor. La preparatele parenterale permeabilitatea poate determina contaminări microbiene și fungice. Unele componente volatile ale produsului pot fi cedate datorită permeabilității.

Sorbția. Polimerii au tendința de a absorbi anumite substanțe active. Agenții antimicrobieni sînt adsorbiți de majoritatea materialelor plastice.

Reacțiile chimice. Recipientele din materiale plastice nu sînt complet indiferente din punct de vedere chimic. Deși, în general, polimerul nu influențează direct preparatele, numeroși aditivi folosiți la fabricare (plastifianți, lubrifianți, antioxidanți, stabilizanți, antistatici, diluanți etc.) au o mare disponibilitate de a reacționa cu medicamentele. Pot apărea și unele modificări ale materialului plastic, datorită degradării acestuia, cînd survin opacifieri sau fisurări.

Metodele de control pentru recipientele din materiale plastice sînt de natură biologică și fizico-chimică. Primele au scopul de a testa caracterul adecvat al materialelor de plastic folosite pentru ambalarea sau administrarea produselor parenterale, iar ultimele se aplică pentru cercetarea unui extract apos din plastic. Ambele probe sînt completate cu probe referitoare la compatibilitatea produsului în condiții extreme de mediu, pentru a se obține asigurarea că a fost testată atât stabilitatea chimică, cît și cea fizică a medicamentului.

Industria în prezent livrează circa 30 tipuri de plastice.

Ministerul Sănătății a adoptat următoarele materiale plastice pentru folosirea lor în calitate de ambalaj: polietilena de densitate mică (de presiune înaltă); polietilena de densitate înaltă (de presiune mică); polipropilena; polistirenul bloc; clorura de polivinil; policarbonatul (diflona); fluoroplastul; amestecul de polietilenă de presiune înaltă cu polizobutilena; film din polietilencelofan dublat; guma pe baza cauciucului de butil sintetic.

Acești polimeri nu sînt toxici și sînt stabili față de majoritatea medicamentelor. Ambalajul din plastice asigură disponibilitatea masei și calitatea preparatelor și a formei medicamentoase în corespundere cu cerințele DTN.

Polietilena de presiune înaltă (PE p. I). Polietilena de presiune înaltă pură prezintă un material lipsit de fragilitate, elastic, de culoarea laptelui, gras la pipăit, fără miros și gust. Densitatea 0,91-0,93 g/cm³. Fiind prelucrată în film, polietilena de presiune înaltă devine moale și transparentă.

Polietilena de presiune înaltă este un material plastic dintre cele mai pure. Cantitatea substanțelor spălate din ea cu apă purificată și oxidate cu soluția de kalium permanganat 0,01 mol/l nu depășește limita normei, stabilită pentru apa pentru injecții. Din polietilenă se spală substanțe, ce duc la formarea spumei prin agitarea soluțiilor apoase, păstrate în recipiente de polietilenglicol. Însă aceste substanțe pot fi înlăturate prin fierberea prealabilă în apă a recipientelor pline cu apă timp de o oră.

PE p. I. absoarbe puțin substanțele medicamentoase. O absorbție ceva mai esențială în polietilenă au: uleiurile vegetale pînă la 2%, uleiul de pește – 3,28%; glicerolul – 1,16; vinilina – 2,29%; extractul de ferigă – 1,62%, uleiurile grase – 2 – 5%.

Însă absorbția preparatelor nu este o piedică pentru stocarea lor în recipiente din PE p. I., cu excepția amidnitritului, validolului, eterului, terebentinei, cloroformului, carbonului tetraclorid, eufilinei, uleiurilor de eucalipt și eteric, soluțiilor uleioase parenterale. Absorbînd preparatul, polietilena procură culoarea și mirosul specific lor. Și medicamentele, introduse în ambalaj de polietilenă, la rîndul lor, păstrează fără schimbare culoarea și mirosul lor corespunzător.

În calitate de ambalaj de transportare și închidere PE p. I. se folosește în formă de peliculă; suflată în formă de pernuțe, turnate sau prezentate în articole confecționate prin extruzie. Pelicula este utilizată la producerea diferiților saci, coletelor și ambalajului cu contur de fag. Săculețele și colectele sînt destinate pentru transportarea și stocarea temporară a preparatelor

pulverulente. Ambalajul de contur se folosește pentru ambalarea comprimatelor. Din articolele confecționate prin suflare se utilizează recipiente și borcănășe. Prin turnare sub presiune se confecționează ambalajul de tipul paharelor, cutiilor, eprubetelor (pentru pulberi, granule, comprimate, drajeuri, unguente) și de asemenea sisteme de închidere. Prin extruzie se obțin tuburi și seringi.

Polietilena de presiune joasă (PE p. j.) PE p. j. în stare pură prezintă de asemenea un material dur, rigid, gras la pipăit, fără miros și gust. Se utilizează pentru confecționarea recipientelor, paharelor, cutiilor, dopurilor cu șurub. Nu este bună pentru confecționarea dopurilor și a garniturilor din cauza fragilității.

Articolele din poliетенă trebuie ferite de razele solare directe și radiația bactericidă. Fiind radiate timp îndelungat în prezența oxigenului din aer, polietilenă "degradează" — începe să elimine un miros neplăcut, se micșorează duritatea mecanică, formează produse oxidate.

Polipropilena. Polipropilena se sintetizează prin polimerizarea propilenei $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_3$ în prezența catalizatorilor metaloorganici. Polipropilena n-are nici miros, nici culoare.

După proprietățile sale fizice și mecanice polipropilena se folosește pentru aceleași articole ca și polietilenă. Din ea se confecționează filme, recipiente, diferite containere, seringi. Este bună pentru confecționarea dopurilor fragile, containerelor pentru aerosoli, butelii mari, cutii, ambalaje pentru pulbere și preparate în formă de comprimate. Seringile cu soluții medicamentoase confecționate din polipropilenă se consideră mai bune decât seringă-cilindru folosită actual. Din polipropilenă se confecționează ambalaj divers.

Polistirenul. Polistirenul este un produs al polimerizării stirenului $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5$. Prezintă un material dur, rigid, incolor, cu o suprafață netedă și strălucitoare, transparent în strat subțire, lipsit de miros și gust. Polistirenul, după mulți indici mecanici, este mai slab decât polietilenă și polipropilena. Însă după rezistența la lovire polistirenul depășește de 10 ori sticla silicată, fiind totodată mai slab mecanic (se zgîrle ușor) — aproximativ de 40 ori. Tăria mecanică a polistirenului este de 6-11 ori mai mare decât a polietenel.

Deoarece nu se "suflă", din polistiren se confecționează ambalaj de tipul eprubetelor, paharelor, cutiilor. Ambalajul este utilizat pentru ambalarea substanțelor medicamentoase uscate, dure și moi. Este incompatibil cu aceleași substanțe, indicate pentru PE p. i., cât și pentru toate formele medicamentoase parenterale.

Polivinilcloridul. Polivinilcloridul este un material dur, semitransparent. Se obține prin polimerizarea vinilcloridului. În practica farmaceutică se folosește pelicula de polivinilclorid rigidă cu scopul de a confecționa din ea așa-numitele ambalaje cu contur de fag pentru comprimate. Incompatibilitățile sînt aceleași ca și la PE p. I.

Policarbonatul (diflona). Policarbonatul $H - [-C_6H_5 - C(CH_3) - C_6H_5 - O - CO]_n - Cl$ prezintă un material dur, rigid, transparent. Este recomandat pentru contactarea cu soluțiile apoase, hidroalcoolice și uleioase, pentru picături oftalmice și preparate parenterale, cît și pentru închiderea diferitelor substanțe medicamentoase pentru uz intern și extern. Conform proprietăților fizico-mecanice policarbonatul este bun pentru confecționarea corpului rigid al ambalajului și a dopurilor rigide cu șurub. Incompatibilitatea cu substanțele medicamentoase este asemănătoare PE p. I., cît și cu camforul, terebentina și fenolul.

Fluoroplaștii. Fluoroplaștii sînt polimeri ai fluorderivaților de etilenă. Fluoroplaștii indigeni se numesc fluorolane. Pentru confecționarea articolelor, care contactează cu medicamentele, este aprobată fluorolana-4 – un polimer al tetrafluoretilenei ($CF_2 = CF_2$). Fluorolana-4 este o substanță albă sau gri semitransparentă în strat subțire și transparentă în straturi groase, cu o suprafață lunecoasă. Fluorolana-4 este un material plastic din cele mai rezistente din punct de vedere chimic. Așa, bunăoară, ea nu reacționează cu acizii, alcaliile, oxidanții, solubilizatorii. Fluorolana-4 se folosește pentru confecționarea eprubetelor, dopurilor cu șurub, ambalajelor de tipul paharelor, dopurilor, postamentelor etc.

Amestec de PE p. I. cu poliizobutilenă (POV). Copolimerul-bloc PE p. I. cu poliizobutilenă se obține prin valșarea amestecului materialelor date în diferite raporturi.

În practica farmaceutică se folosesc tipurile POV-30 și POV-50 (deci cu conținut de 30 și 50% de PE p. I.). Ambele sînt rezistente chimic față de acțiunea apei, alcoolului etilic, soluțiilor de detergenți și de dezinfectare. După proprietățile fizico-mecanice sînt bune numai pentru prepararea articolelor de închidere în formă de garnitură sub dopul care se înșurubează sau ca dop pentru etanșarea soluțiilor apoase sau etanol-apoase. Incompatibilitatea este aceeași ca la PE p. I., cît și ca la uleiurile grase, minerale și preparatele injectabile.

Pelicula combinată din polietilencelofan (P. C.) P. C. este o peliculă dublă, alcătuită din PE p. I., întinsă pe celofan. În practica farmaceutică se folosește tipul PC-2, care nu se stratifică prin menținerea îndelungată în apă. PC-2 este bună pentru confecționarea ambalajului de tipul coletelor pentru pulberi, ambalaj de contur de fag pentru comprimate etc. Unirea

materialului are loc prin termosudarea straturilor de polietilenă. Pe suprafața ambalajului de celofan se imprimă ușor diferite inscripții. Incompatibilitatea este aceeași ca la PE p. 1. și pelicula din celofan.

Guma. Guma este un produs al vulcanizării cauciucurilor sintetic și natural. Proprietatea caracteristică a gumei este elasticitatea care se obține prin adaosul umpluturului și al răzmuietorului. Dintre gumele confecționate din cauciucul sintetic pentru întrebuințarea în practica farmaceutică este adoptată guma alcătuită din butilcauciuc. În majoritatea cazurilor se utilizează ca dopuri și garnituri. După proprietățile de etanșare guma depășește simțitor masele plastice. Se recomandă pentru închiderea soluțiilor injectabile apoase, alcoolice și uleioase și, desigur, pentru închiderea ambalajelor cu medicamente de uz intern și extern.

În practica farmaceutică se utilizează și guma confecționată din cauciuc siliconizat, care după proprietățile sale principale nu cedează gumei din butilcauciuc. Guma din cauciuc sintetic prin multe proprietăți mecanice (rezistența la rupere, friabilitatea, tăria ș. a.) este echivalentă proprietăților gumei, obținute din cauciucul natural, însă îi cedează ei prin elasticitate.

Guma din cauciuc natural este incompatibilă cu amidonul, validolul, eterul dietilic, camforul, fenolul, uleiurile (grase și volatile), metilsalicilatul, produsele petrolului, cu soluțiile amoniacale, ale iodului, hidrogenului peroxidat, kaliului permanganat, cu aldehida formică și hidrogenul clorid, clorofomul, cloretilul, carbonul tetraclorid, eufilina.

Guma alcătuită din cauciuc sintetic este incompatibilă cu aceleași substanțe ca și guma din cauciuc natural, cu excepția uleiurilor grase și a preparatelor de oxidare, și de asemenea a soluției de kaliu permanganat și hidrogen peroxidat.

2.5.3. Mijloace de etanșare

Pentru confecționarea mijloacelor de etanșare se folosesc materiale plastice, aluminiu, tablă, sticlă și plută.

Mijloacele de astupare plastice se folosesc ca dopuri de înșurubare sau închidere. Sticla se folosește ca dop șlefuit. Aluminiul și tabla – în formă de capace de astupare prin valșare. Pentru etanșarea capacelor metalice se recomandă folosirea garniturii de plastic sau cauciuc. Pentru etanșare se utilizează de asemenea diferite amestecuri de parafină topită, uneori cu coloranți, care după răcire se solidifică.

2.6. DIVIZAREA MEDICAMENTELOR

O dată cu prepararea medicamentelor la uzinele farmaceutice are loc și operația de divizare a medicamentelor. Sub divizare subînțelegem procesul tehnic de dozare prin măsurare a volumului (lichidelor) sau cîntărire (substanțe solide) a preparatelor în așa cantități, care sînt îndeajuns pentru bolnav pe o perioadă oarecare de timp. Divizarea este legată cu ambalarea. Din divizare fac parte de asemenea numărarea medicamentelor livrate în comprimate, drajeuri, fiole, capsule gelatinoase.

Operațiile de divizare la întreprinderile farmaceutice mari sînt concentrate într-o secție aparte sau fiecare secție are hola sa aparte.

La întreprinderile moderne operația de divizare este mecanizată și chiar automatizată.

2.6.1. Operațiile de pregătire preventivă a ambalajului

Dezinfectarea ambalajului. Indiferent de unde a fost primit ambalajul și de scopul întrebuițării, el trebuie dezinfectat. Cu acest scop ambalajul este menținut o durată de 2-3 ore în soluția de cloramină B 2% sau o oră în soluția de cloramină B activată 1% proaspăt preparată, sau 2-3 ore în soluția de peroxid de hidrogen 10% la temperatura de 40°C. Mai apoi ambalajul se clătește cu apă purificată și se sterilizează prin diferite metode.

Spălarea recipientelor. Ambalajul nou din sticlă se ține în apă caldă (50-60°C) timp de 1-2 ore, apoi se spală folosind detergenți obișnuiți (muștarul, săpunul, natriul hidrocarbonat, detergenții sintetici), după ce ambalajul se clătește minușios mai întîi cu apă potabilă caldă, apoi cu cea purificată.

Spălarea și clătirea ambalajului se face cu ajutorul mașinilor speciale automate.

Uscarea. Ambalajul de sticlă spălat se usucă în termostate la 150-160°C, timp de o oră. Ambalajul uscat, dacă nu se îndreaptă direct la divizare, atunci se astupă cu dopuri degresate și uscate și se păstrează în dulapuri bine închise. Buteliile pentru unguente, lipsite de dopuri, se aranjează în dulap cu gura în jos.

2.6.2. Tratarea articolelor de mase plastice. Spălarea

Ambalajul și mijloacele de astupare, preparate din articole plastice, sînt rezistente față de detergenții obișnuiți timp de o oră la temperatura de 50-60°C. Se interzice folosirea mijloacelor abrazive cu acest scop. Rolul principal în acest caz îl au periușele. Cu ele se spală ușor articolele plastice de murdărie și praf. Aceste articole trebuie spălate minușios atît în interior, cît și exteriorul. După spălarea ambalajul se clătește de multe ori cu apă caldă, apoi cu apă purificată.

Spălarea articolelor plastice de substanțe solubile în apă. Cu acest scop articolele spălate și clătite, confecționate din polistiren și copolimerul-bloc POV se mențin în apă purificată 3 ore la temperatura de 60°C, din PE p. 1. — timp de 2 ore la temperatura de 70°C, din policarbonat, polipropilenă și PE p. 1. — timp de o oră la 100°C.

Articolele din gumă se spală îndelungat în apă curgătoare la 50-60°C, apoi se spală cîte 30 min. pe rînd în soluția de natriu hidrocarbonat 1%, soluția de acid acetic 1% (tip IR-119) sau în soluția de acid clorhidric 1% (tip IR-20, IR-21, I-51) și în apă purificată, respectînd raportul dintre masa dopurilor și a lichidului de 1:5 și clătind bine dopurile fierte în apă după fiecare lichid.

Dezinfectarea articolelor plastice. Tot ambalajul confecționat din mase plastice, care rezistă la metodele generale de sterilizare termică, se dezinfectează pe această cale. Fierberea și autoclavarea se efectuează în apă purificată timp de o oră și 30 min. corespunzător, prelucrarea cu abur fluid — 30 min., tindalizarea în apă purificată — de trei ori cîte o oră de fiecare dată.

Articolele din mase plastice compatibile cu soluția de hidrogen peroxidat și care pot fi sterilizate termic, se dezinfectează prin cufundarea lor în soluția de hidrogen peroxidat 10% timp de 3 ore la temperatura de 40°C cu o clătire posterioară în apă purificată sterilă.

Uscarea articolelor plastice. Articolele plastice dezinfectate, destinate pentru soluțiile oftalmice și injectabile, nu se recomandă a fi uscate. Articolele se spală preliminar cu soluția sterilă, care trebuie ambalată, sau cu apă purificată sterilă.

Articolele spălate, care nu sînt destinate pentru ambalarea soluțiilor oftalmice sau injectabile, se usucă în dulapul de uscare la temperatura de pînă la 60°C nu mai mult de 3 ore.

Articolele din gumă, polietilenă și alte materiale, care conțin polietilenă, destinate pentru ambalarea preparatelor ce conțin uleiuri, se usucă la temperatura de pînă la 40°C. Articolele de polistiren se usucă la temperatura aerului în condiții obișnuite.

Articolele plastice pînă la întrebuițarea lor pentru divizare se păstrează în condiții obișnuite mai departe de calorifere, în dulapuri bine închise, vopsite în interior cu vopsea uleioasă deschisă.

2.7. UTILAJ MODERN PENTRU CONFECTIONAREA AMBALAJELOR BLISTER ȘI CONTUR DE FAG ÎN PRODUCȚIA FARMACEUTICĂ

Ambalajele blister și contur de fag, alternativ vaselor de sticlă și de material plastic, se folosesc tot mai pe larg pentru ambalarea producției farmaceutice. Ambalarea formelor medicamentoase solide în blistere și bandă din celofan și cositor are un șir de avantaje. Însemnătate mare are, bunăoară, evidența încălcării integrității ambalajului. În afară de aceasta, atare ambalaje nu sînt într-atît de periculoase pentru copii. În baza cercetărilor efectuate au fost determinate cerințele pentru securitatea copiilor, care trebuie să corespundă ambalajelor blister și bandă: efortul de rupere nu mai puțin de 105 kPa sau 50 II pentru proba de lățimea 15 mm; efortul, depus la etanșare, nu mai jos de 0,2 II/mm², intransparența materialelor utilizate. Una dintre cerințele principale este aceea că ambalajul trebuie să prezinte o barieră impermeabilă pentru gaze și umiditate la conservarea formelor medicamentoase timp de 3-4 ani.

În calitate de materiale pentru confecționarea ambalajelor termomodelate blister și tip bandă se folosesc (individual și în diferite combinații) polivinilcloridul (PVC), polivinilidencloridul (PVDC), laminate cu strat de aluminiu, polisterolul, polipropilena (PP), staniolul, hîrtia, poliesterii. Una dintre ultimele elaborări în acest domeniu ale firmei "Klockner Pentaplast" este laminatul triplu *Alfoil T*, alcătuit din straturi de PVC, PVDC și polietilenă. În ultimul timp pentru confecționarea blisterelor tot mai des se folosește PP ca material mai ieftin, care se supune prelucrării repetate fără complicații, caracteristice pentru prelucrarea deșeurilor din PVC.

Majoritatea ambalajelor blister se furnizează în rețeaua comercială în cutii de carton. De aceea mașinile blister de obicei se instalează într-o linie de producere în ansamblu cu mașinile de cartonat. La instalarea liniei finite, destinată pentru confecționarea ambalajelor termomodelate, cartonarea și intercalarea fișelor, se economisește esențial locul, în comparație cu instalările mașinilor neintegrale. Din astfel de linii fac parte Bosch TLT 1565C – linia de termomodelare și cartonare compactă.

Firma "Soteco UK" (Marea Britanie) furnizează un agregat monobloc IMA C62, lucrul căruia fiind deservit de un singur operator asigură depistarea automată și schimbul tuturor blisterelor deteriorate. Prezența unui contor mecanic montat garantează lipsa rebutului la 100%. Dintre mașinile din ultima generație face parte mașina IMA C90, prezentată la expoziția mondială "Interpac". Ea este destinată pentru obținerea ambalajelor blister din PVC, PP și staniol. Este înzestrată cu mijloace de control al temperaturii termomodelării cu exactitatea de $\pm 1^{\circ}\text{C}$, ce este foarte prețios la prepararea ambalajelor blister din PP.

La întreprinderea firmei "Ciba-Geigy" în Germania nu demult a fost instalată o mașină nouă a firmei IWK cu o productivitate de 500 ambalaje blister din PP pe minut. În afară de aceasta, firma produce o mașină cu viteză medie BP 300 (pînă la 300 ambalaje pe minut), care lucrează atît în regim continuu, cît și discontinuu. Aceste mașini sînt destinate pentru formarea, umplerea și etanșarea ambalajelor în procesul mișcării continue a benzii materialului, ce preîntîmpină ruperea ei și deplasarea comprimatului din ochiul bulei. Mașina BP 300 poate lucra în sistem cu mașina de cartonat Cartopac CP100 cu productivitatea de cca 100 ambalaje/min.

Firma "Harro Hoefliger" a pus în vînzare o mașină pentru ambalarea în blister a diferitelor produse farmaceutice, fașă de care se cere o atenție deosebită. Concomitent se asigură un risc minim de poluare și posibilitatea sterilizării ambalajelor prin iradiere (radiație).

Firma "Wasdell Packaging Machines" (Marea Britanie) furnizează o mașină compactă portativă *Autoblis 2000*, destinată pentru ambalarea în blister a producției în serii mici pentru efectuarea cercetărilor științifice și clinice. Este prevăzut ambalajul blister din PVC de grosimea 300 μm cu viteza de 2000 bucăți pe oră.

Firma "Klockner-Wolkogon" (Germania) a construit o mașină *Compacker-10/L*, destinată special pentru confecționarea blisterelor din folii standarde de polipropilenă. Mașina este înzestrată cu dispozitive de control al temperaturii, al compensării scurtării peliculei între procesele termomodelării și etanșării, lucrează în sistem cu mașina de cartonat *Parkliner - 5/120*.

Firma "Uhlman" furnizează mașina de ambalat blister *UPS 300 Compact Blister Packer* și mașina de construcție tip modul *UPS2-4*. Mașinile *UPS 300* sînt instalate la mai mult de 500 întreprinderi farmaceutice din lume. Productivitatea mașinilor este de pînă la 200 ambalaje pe minut. Regimul lucrului se caracterizează prin datele ergonometrice optime și posibilitatea schimbului urgent al instrumentului. Mașina poate fi acomodată pentru prepararea amba-

lajelor blister din staniol prin metoda formării la rece, cît și pentru ambalarea fiolelor. Sînt prevăzute diferite sisteme pentru alimentarea producției farmaceutice automat, cît și manual, în caz de necesitate.

Firma "Bosch" (Germania) produce linii pentru ambalarea fiolelor în blistere și include mașina pentru termomodelare TLT 1540 și mașina de cartonat Bosch CAR T5. Productivitatea liniei – 80 blistere/min. (într-un ambalaj 5 fiole cîte 1 sau 2 ml) sau 60 blistere/min. (5 fiole cîte 5 ml).

Ambalarea în bandă se folosește mai rar decît în blistere, însă cu toate acestea, rămîne o formă de ambalare răspîndită a producției farmaceutice. Firma "Wadell Packaging Machines" furnizează mașini Strocar pentru ambalarea în bandă a comprimatelor, capsulelor, drajeurilor și supozitoarelor. Mașina poate fi înzestrată cu instrument pentru ambalarea automată sau semi-automată în bandă a pulberilor, granulelor și lichidelor. Mașina are un contor electronic, ce permite a prognoza lungimea ambalajului finit, cît și un dispozitiv pentru imprimarea tiparului. Productivitatea mașinii – 150 comprimate sau capsule/min. la ambalarea în două rînduri.

Firma "Uhlman" a montat deja peste 3000 mașini HS 30 Strip Packer, care sînt destinate pentru ambalarea în bandă a comprimatelor, capsulelor, pulberilor, granulelor și lichidelor. Mașina HS-40 are o viteză mare, ocupă o suprafață minimă, productivitatea e de pînă la 2000 comprimate pe min. (bunăoară, 200 bande cîte 10 comprimate).

Firma "Klockner – Wolkogon" furnizează mașina LA-3/300 pentru ambalarea diversei producții farmaceutice în bandă, separată în secții (pînă la 300 secții/min.). Mașina DRB a aceleiași firme este destinată pentru ambalarea formelor medicamentoase solide și a articolelor medicinale în bandă din staniol de lățimea 90, 140 și 210 mm.

PROCESELE ȘI APARATELE PRINCIPALE ALE TEHNOLOGIEI MEDICAMENTELOR. ÎNTREBĂRILE DE PRODUCERE GENERALE

3.1. NOȚIUNI TEHNOLOGICE GENERALE

3.1.1. Procesul de producere

Procese de producere sau tehnologice se numesc procesele reproduse pe larg (spre deosebire de cel de laborator) de prelucrare a materialelor naturale și sintetice în mărfuri de consum. Referitor la industria farmaceutică, în urma anumitor procese se creează o categorie specifică de bunuri materiale necesare pentru înființarea societății care prezintă medicamente.

În dependență de legitățile principale, cărora li se supune desfășurarea proceselor, se deosebesc: a) *processe mecanice*, legate de prelucrarea corpurilor solide și supuse legilor mecanicii; b) *processe hidrodinamice*, se supun legilor hidrodinamice; c) *processe termice*, supuse legilor schimbului termic; d) *processe frigorifere*, supuse legilor temperaturilor joase; e) *processe de difuziune*, supuse legilor difuziunii; f) *processe chimice*, legate de transformările chimice ale materiilor prelucrate și se supun legilor transformărilor chimice.

Toate procesele de producere au loc la fabricarea medicamentelor în condiții de uzină.

Pentru efectuarea fiecărui proces de producere este necesar de: materie primă, mașini, energie, forțe de muncă.

Procesul de producere este alcătuit din etape de producere, iar ele, la rândul lor, din operații tehnologice aparte. De exemplu, procesul de fabricare a tincturilor este alcătuit din următoarele etape: a) fragmentarea produsului vegetal; b) percolarea; c) separarea fazelor; d) divizarea. Etapa principală a percolării include operații tehnologice efectuate consecutiv: umectarea produsului vegetal cu extragent; încărcarea percolatorului; umplerea percolatorului cu extragent; percolarea – extragerea produsului vegetal.

Procesele de producție pot fi periodice, continue și semicontinue.

Procesele periodice se efectuează în aparate cu acțiune periodică. Astfel produsul finit se descarcă din aparat într-un interval de timp, după aceea aparatul se încarcă din nou cu materie primă și ciclul de producere se repetă.

Majoritatea proceselor tehnologice la fabricarea preparatelor medicamentoase în industria farmaceutică sînt periodice.

Procesele continue efectuate în aparatele cu acțiune continuă se caracterizează prin încărcarea continuă a aparatului cu produs vegetal și eliberarea continuă a produselor finite. Aceste procese, care permit mecanizarea maximală, se introduc tot mai pe larg în practica întreprinderilor mari farmaceutice. Exemplu de proces continuu poate servi uscarea extractelor în uscătoarele cu valțuri prin pulverizare.

Într-o măsură oarecare aceasta se atribuie și la procesul semicontinuu (combinat), pentru care numai unele etape sînt continue, iar celelalte – periodice. Exemplu de proces semicontinuu este comprimarea, la care presarea este proces continuu, iar încărcarea cu granulat este periodică.

Procesele continue posedă un șir de avantaje în comparație cu cele periodice. Procesele continue permit efectuarea mecanizării și automatizării fabricării, ce micșorează la minimum folosirea lucrului manual.

3.1.2. Terminologia de producție

Fiecare proces tehnologic în etapa finală se termină cu eliberarea *produsului finit* – materie de consum. Asemenea produse finite sînt medicamentele care se obțin ca rezultat al anumitor procese tehnologice.

Pentru obținerea produselor finite este nevoie de *materie primă*, produs natural inițial, prevăzut în prescripție (bunăoară, produsul vegetal și alcoolul pentru tincturi și extracte, zahărul pentru siropuri, alaunul, creta și acidul acetic pentru licoarea Burov etc.). În unele cazuri soluțiile extractive etanolice pot fi folosite ca materie primă la prepararea medicamentelor combinate.

Dacă procesul tehnologic parcurge cîteva etape, produsele obținute în etapele intermediare se numesc *produse intermediare* sau *semiproduse* (de pildă, partea aeriană de ruscuță de primăvară fragmentată la prepararea adonizidei). În unele cazuri semiprodusele pot fi privite ca produse finite: bunăoară, aceleași plante medicinale, fragmentate sau mărunțite, pot fi livrate de uzinele farmaceutice ca produse finite pentru necesitățile farmaceutice.

Pentru livrarea definitivă a produselor finite este nevoie de *materiale auxiliare*: sub ele se subînțeleg materialele care nu intră direct în prescripția preparatului, dar fără care nu e posibilă eliberarea lui de la întreprindere. Dintre materialele auxiliare face parte, bunăoară, ambalajul.

O dată cu eliberarea produsului finit se obțin și deșeuri. Bunăoară, preparând tinctura de odolean, după presare rămân deșeuri de rădăcini de odolean. E necesar a face deosebire între deșeuri și rămășițe (resturi). În cazul dat rădăcina de odolean presată nu poate fi considerată ca deșeu, deoarece ea continuă să mențină o cantitate oarecare de etanol de 70% ca extragent, care poate fi recuperat prin spălarea cu apă sau antrenarea cu vapori. Spălăturile de apă obținute sau produsele etanolice sînt niște *produse secundare*, iar produsul vegetal epuizat este rămășița (rest care nu mai poate avea nici o valoare). Pentru ieșirea producției totdeauna se tinde spre a folosi la maximum deșeurile și micșorarea la minimum a resturilor.

Procesul tehnologic efectuat cu încălcarea regulamentului ori folosirea materiilor prime nestandarde duce la obținerea rebutului, deci a produsului, care nu corespunde standardului. Ultimul poate fi corectat sau este definitiv în cazul cînd nu mai poate fi corectat prin nici o metodă.

3.1.3. Bilanțul material

Conform legii conservării masei substanței, cantitatea (masa) materialelor inițiale (prime) luate în producere pentru prepararea medicamentelor, trebuie să fie egală cu cantitatea (masa) produselor obținute (produsul finit + produsul secundar + resturile). Cele spuse pot fi scrise prin expresia:

$$G_1 = G_2 + G_3 + G_4,$$

unde: G_1 – materialele inițiale; G_2 – produsul finit; G_3 – produsul secundar; G_4 – resturi (în kg).

Însă practic cantitatea materiilor obținute totdeauna este mai mică decît cantitatea materialelor inițiale. Faptul se lămurește prin aceea, că la orice producere există și **pierderi materiale**. De aceea ecuația de mai sus trebuie să fie următoarea:

$$G_1 = (G_2 + G_3 + G_4) + G_5,$$

unde G_5 reprezintă pierderile materiale în kg.

Ultima ecuație se numește ecuația bilanțului material; sub bilanț material se subînțelege raportul dintre cantitatea materialelor inițiale, produsului finit și celui secundar, resturi și pierderi materiale.

Pierderile materiale sînt de diferită proveniență. Cunoaștem pierderi mecanice, care apar cel mai des în lipsa sau mecanizarea incompletă a deplasării materialelor în producere (vărsarea, împrăștierea, irosirea, sfărîmarea). Pot fi pierderi fizico-chimice, bunăoară, prin extragere (extracția incompletă a substanțelor active), filtrare (pierderea solvenților volatili la filtrarea în vid), evaporare (pierderea uleiului eteric la vaporizarea în vid a extracției) etc. Sînt posibile de asemenea pierderi de origine chimică, adeseori ca rezultat al reacțiilor incomplete.

Bilanțul material are o însemnătate practică esențială, deoarece oglindește nivelul modernizării procesului tehnologic. Cu cît el este mai deplin efectuat, cu atît, deci, este mai detaliat studiată tehnologia preparatului dat; cu cît în bilanț există mai puține pierderi de diferită origine, cu atît mai bine decurge procesul de producere. Și invers.

Bilanțul material poate fi exprimat și în formă de tabel. În partea activului tabelului se arată cantitatea materialelor luate în producere, iar în partea pasivului – cantitatea materialelor obținute și a pierderilor. Totalul activului și al pasivului trebuie să fie totdeauna egal.

Bilanțul material poate fi alcătuit: la o singură etapă, operație sau încărcare; la o unitate de timp (oră, schimb, 24 ore); la unitate de produs (la 1000 sau 100 kg). Prima formă de alcătuire a bilanțului are loc la un proces tehnologic periodic, iar de la datele bilanțului se poate porni cînd se elaborează regulamentul de producere.

A doua formă a calculelor materiale se folosește în timpul procesului continuu cu scopul de a stabili cantitatea de substanță, consumată timp de o oră (schimb etc.) și cantitatea produselor și pierderilor obținute. Bilanțul material alcătuit la 1000 sau 100 kg de produs finit este comod prin aceea, că dintr-o dată se indică normele de consum al materiei prime.

În dependență de particularitățile materiei prime, bilanțul la unele etape de producere se face nu numai la masa de greutate a materialelor, dar și la calitatea părților lor componente. Bunăoară, pentru produsul vegetal – pe substanțele extractive (inclusiv active), umiditate, reziduu sec, pentru etanol – pe etanol absolut și apă. Este necesar de menționat că bilanțul material poate fi alcătuit nu numai pentru toate materialele (suma totală), care iau parte în proces, dar și pentru unul singur.

Folosindu-ne de ecuația bilanțului material, se pot determina, de asemenea, și caracteristicile tehnologice generale ale procesului cum sînt: valoarea randamentului, consumul tehnologic, coeficienții de consum, normele de consum.

Randamentul (η) reprezintă raportul cantităților produsului finit (G_2) față de masa materialelor inițiale (G_1), exprimat în procente:

$$\eta = \frac{G_2}{G_1} \times 100\%.$$

Consumul tehnologic (ε) reprezintă raportul dintre cantitatea pierderilor materiale față de masa materialelor inițiale, exprimat în procente:

$$\varepsilon = \frac{G_5}{G_1} \times 100\%.$$

Coefficientul de consum (K_c) reprezintă raportul dintre masa totală a materiilor prime față de masa produsului finit:

$$K_c = \frac{G_1}{G_2}.$$

Folosindu-ne de coeficientul de consum, nu e greu de calculat normele cantităților de materie primă necesară – normele de consum (N_c), înmulțind cifrele farmaceutice din prescripții cu coeficientul de consum. Dacă procesul tehnologic este urmat de formarea deșeurilor, care sînt prelucrate în produse secundare și resturi, toate calculele descrise mai sus puțin se complică. În acest caz randamentul și consumul tehnologic este determinat nu din masa materiilor prime, ci în procente față de randamentul teoretic.

$$\bar{\eta} = \frac{G_2}{G_1 - (G_3 + G_4)} \times 100\%; \quad \bar{\varepsilon} = \frac{G_5}{G_1 - (G_3 + G_4)} \times 100\%.$$

Coefficientul de consum de asemenea se calculează pornind de la raportul randamentului teoretic față de masa produsului finit:

$$K_c = \frac{G_1 - (G_3 + G_4)}{G_2}.$$

3.1.4. Bilanțul energetic

Prelucrarea materiei prime (în medicamente) este legată nemijlocit de consumul energiei mecanice, termice, electrice etc., de aceea o dată cu bilanțul material la uzinele farmaceutice se alcătuiește și cel energetic, bazîndu-se pe legea conservării energiei, conform căreia cantitatea de energie, introdusă în

procesul de fabricare, trebuie să fie egală cantității de energie, obținută în urma procesului efectuat. Acest principiu de asemenea se exprimă prin ecuația unde activul energiei trebuie să fie egal cu pasivul ei.

Pe fiecare formă de energie consumată se alcătuiește bilanțul său material. Bunăoară, la consumarea energiei termice se alcătuiește ecuația bilanțului termic, care se exprimă în felul următor:

$$Q_1 + Q_2 + Q_3 = Q_4 + Q_5,$$

unde Q_1 este cantitatea de căldură, inclusă în proces cu materialele în formă de căldură fizică; Q_2 – cantitatea de căldură, introdusă în proces din afară; Q_3 – cantitatea de căldură, eliminată în urma procesului efectuat; Q_4 – cantitatea de căldură exclusă din proces cu materialele în formă de căldură fizică; Q_5 – cantitatea de căldură pierdută în mediul înconjurător.

Această ecuație permite a determina orice mărime, dacă toate celelalte sînt cunoscute.

3.2. NOȚIUNI GENERALE DESPRE MAȘINI ȘI APARATE

Mașina este o cuplare de mecanisme, care efectuează o mișcare oarecare necesară pentru a transforma energia sau a efectua un lucru. Piese principale ale fiecărei mașini sînt mecanismele de mișcare, de tracțiune și executive, lucrul cărora se face în interconexiune. În calitate de mecanism de tracțiune se folosesc motoarele, în care una sau altă formă de energie este transformată în energia mecanică a unui arbore rotitor sau a unui piston care se mișcă rectiliniu. Ca mecanisme de tracțiune servesc uneltele (piesele) cu ajutorul cărora are loc schimbarea proprietăților, stării, formei sau poziției obiectului prelucrat. Pentru ca mecanismul de tracțiune să fie pus în funcție de mecanismul de mișcare, este nevoie de mecanisme de transmisie.

În condițiile întreprinderilor farmaceutice, în calitate de motoare se folosesc cu preponderență cele electrice și mai rar cele cu abur. Cît privește mecanismele de tracțiune și de transformare a mișcării, ele se întîlnesc aproape la toate felurile (variațiile) cunoscute de mașini și aparate farmaceutice.

Fiecare mecanism de tracțiune și transformare a mișcării reprezintă un lanț cinetic, alcătuit din cuplaje și elemente. Elementele sînt folosite pentru a îmbina doi arbori sau un arbore cu o altă piesă. Bunăoară, elemente sînt biela, curelele de transmisie, valțurile, rolele etc. Cuplajul servește pentru transmi-

terea energiei mecanice de la un arbore conducător la un arbore condus. Deci cuplajul cinetic este orice legătură de ansamblu a două elemente, bunăoară a pistonului și cilindrului. Acest cuplaj cinetic permite numai mișcarea rectilinie a pistonului în cilindru și de aceea el se numește bielă. Manivela care poate săvârși mișcarea față de piston se numește ghidaj sferic. Șurubul în ansamblu cu piulița se numește ghidaj elicoidal.

Asamblarea ghidajelor alcătuiește un lanț cinetic, care conține un număr diferit de cuplaje. Bunăoară, la mecanismul bielă-manivelă cunoaștem patru cuplaje, iar la angrenajul cu roți de lanț – zeci de cuplaje.

3.2.1. Mecanisme de transmisie

Mecanismele de transmisie sînt de două tipuri: prin asamblarea directă a pieselor fixate pe arbori; prin intercalarea unui element de tracțiune, cum ar fi o bandă (curea). În ambele cazuri arborel conducător este cuplat cu arborel condus fie prin frecare, fie prin intermediul coroanelor dințate care angrenează între ele. Vitezele de rotație dintre arborel conducător și cel condus de obicei variază; raportul dintre aceste viteze se numește raport de transmitere.

Mecanisme cu elemente asamblate direct

Transmisia cu roți de fricțiune este alcătuită din două roți (fig. 1), cuplate împreună afit de forțat, încît la rotirea roții 1 începe să se rotească în direcție opusă roata 2 (rotire contrară).

Transmisia se face astfel, numai datorită frecării dintre ambele roți. Deoarece e posibilă alunecarea unei roți de pe cealaltă și ca rezultat încălcarea raportului de transmitere, transmisia cu roți de fricțiune se folosește rar la transmisiile mici. În loc de roți, transmisia cu fricțiune poate fi de formă cilindrică sau conică și, de asemenea, de discuri.

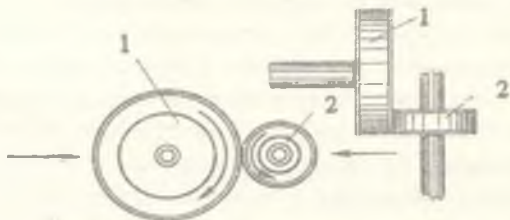


Fig. 1. Transmisie cu roți de fricțiune

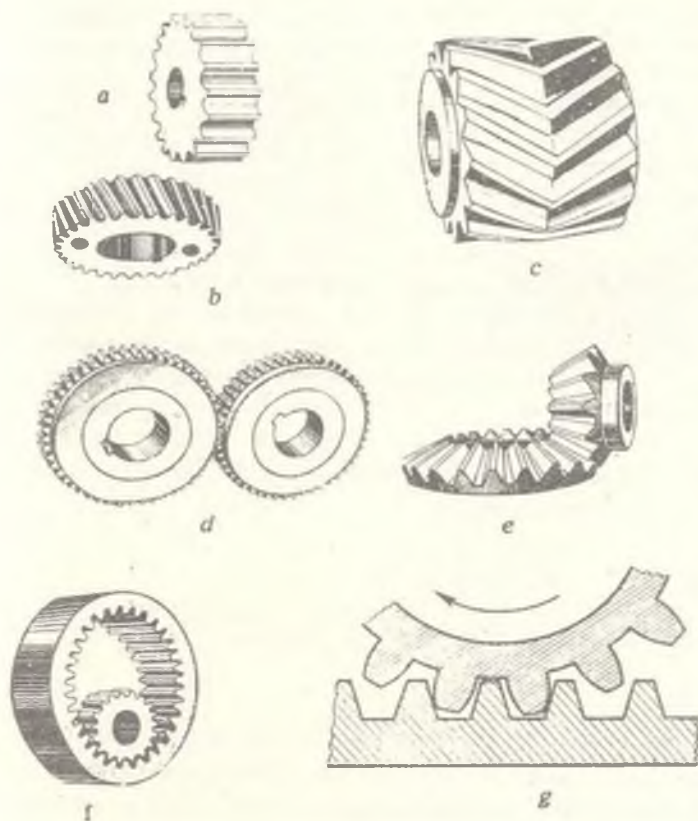


Fig. 2. Angrenaje. Lămurire în text

Angrenaje cu dinți. Se deosebesc de transmisia cu roți de fricțiune prin aceea că piesa conducătoare și piesa condusă sînt cuplate între ele cu asigurare prin formă, datorită coroanelor dințate care angrenează între ele. Cu scopul de a transmite lent mișcarea în loc de roți cilindrice cu dinți drepți (fig. 2, a) se folosesc angrenaje cu dinți înclinați (fig. 2, b) și șevro (fig. 2, c). În funcție de amplasarea relativă în spațiu a axelor de transmisie și mișcării relative a flancurilor dinților, se deosebesc angrenaje cu axe paralele (fig. 2, d), folosite la transmisia dintre axe paralele, și angrenaje cu roți conice (fig. 2, e), folosite pentru transmisia cu axe încrucișate. Dacă trans-

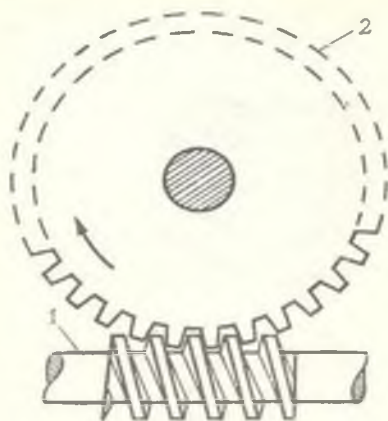


Fig. 3. Angrenaj cu șurub-melc

angrenaje cu melc cu un singur început (fig. 3) care sînt alcătuite din melc (șurub) (1) și roata dințată (2).

3.2.2. Mecanisme cu elemente de tracțiune

Transmisia cu curea. Transmiterea forțelor de tracțiune prin elemente de tracțiune este recomandabilă atunci cînd distanțele sînt relativ mari și pot fi ușor învinse printr-o "tracțiune cu șnur". Roata fixată pe arborele motorului care transmite mișcarea de rotație se numește conducătoare, iar cea care primește mișcarea – condusă.

Transmisia cu curea este folosită pe larg, deși volumul e relativ mare și raportul de transmitere e inexact din cauza alunecării șnurului. Avantajul principal – mișcarea lentă fără zgomot, rezistă la supraîncărcări și se îngrijește simplu.

Transmisia prin roți de lanț. Cînd se cere ca elementul de tracțiune să se întindă cît mai puțin, el poate fi executat din metal. Lanțurile sînt întinse pe niște roți dințate, fixate pe cilindri.

misia de rotație dintre axele paralele trebuie efectuată fără schimbarea direcției de rotație, se folosesc angrenaje cu dinți interiori (fig. 2, f).

Rigoleta cu dinți (tija sau rigoleta cu dinți tăiați pe o parte) cuplată cu o roată dințată, denumită angrenaj cu cremalieră, servește pentru transformarea mișcării de rotație în cea rectilinie (fig. 2, g). Acest mecanism se întîlnește la macarale.

Angrenaj cu șurub-melc. Pentru transmiterea mișcării dintre doi arbori care se încrucișează sub un unghi drept și pentru rapoarte mari de transmitere (pînă la 100) se folosesc de obicei

3.2.3. Mecanisme de transformare a mișcării

Mecanism bielă-manivelă. Mecanismul bielă-manivelă se folosește pentru transformarea mișcării de du-te-veno în cea de rotație și invers. Lanțul cinetic al acestui mecanism (fig. 4, a) este alcătuit din următoarele ghidaje: manivelă (3), bielă (2) și culisou (1), cuplate între ele cu ghidaje rotative (șarnieră) și ghidaj de translație. Manivela (fig. 4, b) prezintă un fus așezat excentric sau bolțul (3) asamblat cu arborele rotitor (1) prin intermediul brațului (2). Biela (fig. 4, c) reprezintă o tijă (3) de formă rotundă sau de altă formă în secțiune, terminațiile căreia sînt lărgite la capete. Unul dintre capetele (4) bielei este asamblat prin șarnieră cu culisoul, iar celălalt (2) – cu bolțul manivelei. Culisoul (fig. 4, d) este alcătuit din glisiera (1) care alunecă pe ghidajul bolțului (2) pentru asamblarea manivelei (3) cu tija. Mecanismele bielă-manivelă se folosesc pe larg la pompe cu pistoane, compresoare, mașini cu abur, motoare cu ardere internă și alte mașini.

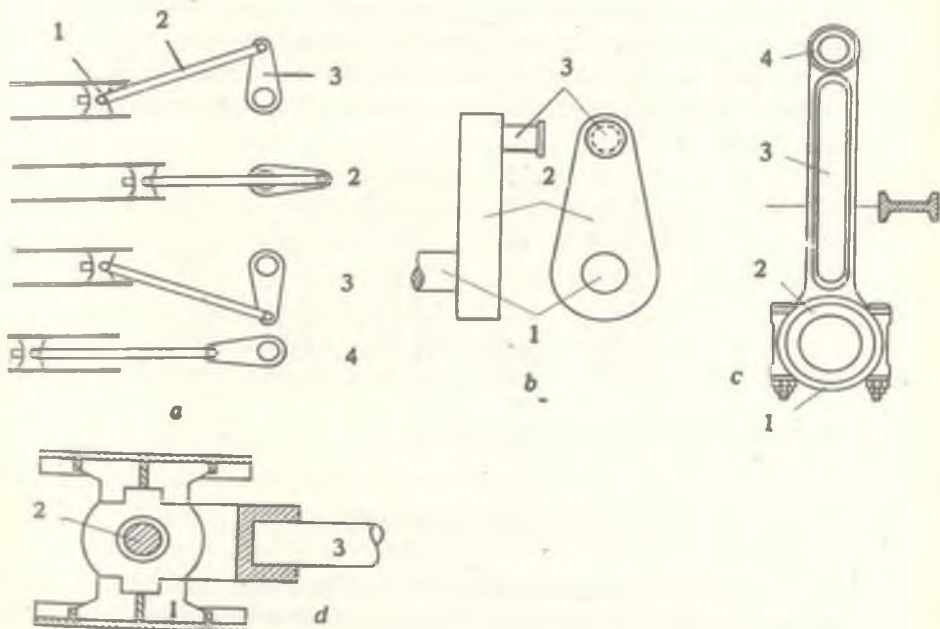


Fig. 4. Mecanismul bielă-manivelă. Lămurire în text

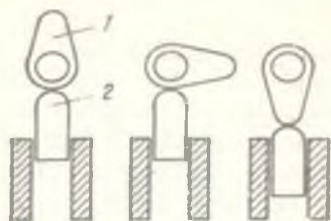


Fig. 5. Mecanismul cu camă.
Lămurire în text

Mecanismul cu culisă este o varietate a mecanismului bielă-manivelă, destinat pentru transformarea mișcării de rotație în oscilație du-te-vino. Se întâlnește la mașinile cu abur, în mecanismele de separare a aburilor, la diferite mașini-unelte, mașini și aparate.

Mecanismul cu camă (fig. 5) reprezintă un cuplu cinetic, alcătuit din camă (1) și împingător (2). Mecanismele cu camă sînt

pe larg răspîndite, deoarece cu ajutorul lor se pot efectua diferite forme de mișcare.

Mecanisme cu excentric. Cînd conturul camei se face în formă de circumferință, însă este forțată să se miște în jurul axului, care nu corespunde cu centrul, asemenea camă se numește excentrică. Excentricul poate fi privit și ca o variație a bielei-manivelei, care rezultă în urma măririi diametrului axului sau al bolțului pînă la o așa mărime, încît dispăre brațul (fig. 6).

Excentricele sînt destinate pentru transformarea mișcării de rotație în cea de du-te-vino și sînt răspîndite pe larg în diferite mașini, inclusiv la prese de comprimare.

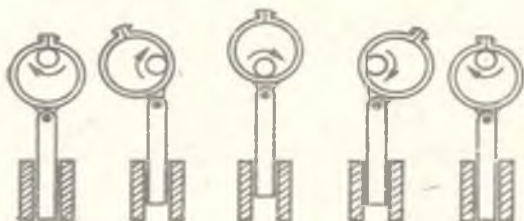


Fig. 6. Mecanismul cu excentric. Lămurire în text

3.3. NOȚIUNI GENERALE DESPRE APARATE

La producerea medicamentelor, în afară de mașini, se folosesc pe larg și diferite aparate. Aparatul este o instalație în care asupra produsului sau a materialelor primite se efectuează o acțiune, care este însoțită de schimbările proprietăților fizico-chimice sau ale stării agregative (bunăoară, percolatoare, uscătoare, destilatoare etc.). În aparate au loc procese de difuziune, de căldură,

chimice etc.). Partea principală a fiecărui aparat este camera de lucru, în care materia primă sau produsele sînt prelucrate sub acțiunea factorilor fizico-chimici și biologici.

3.3.1. Caracteristica generală a aparatelor și mașinilor

Una din principalele caracteristici ale aparatelor și mașinilor este productivitatea lor. Ea poate fi exprimată în două feluri: prin cantitatea materialelor prime, utilizate în producție într-o unitate de timp; prin cantitatea de produse primite într-o unitate de timp. Cantitatea de materiale (sau produse) se exprimă în unitate de masă sau volum, iar în caz de produse finite – în bucăți. Bunăoară productivitatea mașinilor de comprimat se va exprima prin numărul de comprimate pe minut (comp/min.), productivitatea bateriilor de extracțiune – în 1/24 ore, productivitatea morii cu bile – în kg/oră etc.

Productivitatea aparatelor și a mașinilor este funcția directă a dimensiunilor și a vitezelor de decurgere a proceselor în aparate și mașini. Evident, cu cît este mai mare volumul percolatorului, cu afit mai mare cantitate de tinctură se va căpăta, cînd toate celelalte condiții sînt egale între ele datorită lui. Mașinile de comprimat rotative sînt mai productive decît cele cu excentric, deoarece, avînd aproximativ aceleași dimensiuni, ele după construcție sînt mai moderne și procesul de tabletare în ele decurge mai intens.

În afară de productivitate, aparatele și mașinile se caracterizează prin putere, deci prin lucrul, cheltuit sau obținut într-o unitate de timp. Puterea se exprimă în J/s.

Se deosebesc puterea cheltuită asupra arborelui mașinii sau a aparatului și puterea motorului, care pune mașina în mișcare. Din cauza pierderii de energie, în mecanisme de transformare și angrenaje puterea motorului totdeauna este mai mare decît cea a arborelui. Altfel vorbind, capacitatea utilă totdeauna este mai mică decît puterea practic cheltuită. Raportul dintre puterea utilă și puterea practic consumată se numește randament. Cu cît randamentul este mai aproape de unitate, cu afit mai eficace lucrează acel sau alt aparat ori mașină.

3.4. TRANSPORTAREA MATERIALELOR LA UZINE

3.4.1. Transportarea lichidelor

Transportarea lichidelor în industria farmaceutică este o operație zilnică. Ea se efectuează prin conducte, pe baza diferenței de presiune dintre punctele inițiale și finale. Dacă lichidul se transportă de la un nivel mai înalt la altul mai jos, transportarea are loc prin curgerea liberă. În acele cazuri cînd lichidul trebuie să fie transportat invers sau orizontal, se folosesc diferite pompe sau alte mecanisme.

Conducte și țevi. Conductele sînt alcătuite din țevi, confecționate din diferite materiale, în dependență de destinația lor.

Țevi de fontă. Țevile de fontă se folosesc în special pentru conductele subterane. Comparativ cu țevile de fier, ele sînt mai rezistente la coroziuni.

Țevi de oțel. Țevile de oțel sînt utilizate pe larg. Însă ele sînt slab rezistente la acțiunile chimice. Soluțiile de săruri ca atare sporesc coroziunile mai mult decît apa. În mediul de alcool, în lipsa apei, fierul practic nu se supune coroziunii. Aceasta se referă și la alți solvenți organici (eter, cloroform, dicloretan etc.).

Țevi de oțel inoxidabil. Aceste țevi sînt utilizate pe larg în industrie, unde se cere o rezistență stabilă a țevilor și a materialelor constructive la coroziuni.

Țevi de aluminiu. Greutatea specifică mică și conductibilitatea căldurii mari fac țevile de aluminiu foarte prețioase. Aluminiul se acoperă cu o peliculă de oxid la acțiunea asupra lui a oxigenului din aer. Această peliculă protejează aluminiul de oxidarea de mai departe. Aluminiul este rezistent la acțiunea acidului sulfuric diluat și concentrat. Acidul sulfuric de concentrație medie distruge aluminiul. La fel se comportă aluminiul și în acid azotic. Acidul clorhidric distruge pelicula oxidului de aluminiu. Aluminiul este rezistent în acid acetic și în multe medii organice. Bazele distrug pelicula protectoare. Produsele corosive ale aluminiului nu sînt toxice. Cu cît aluminiul este mai purificat, cu ațit mai puțin el se supune coroziunii.

Țevi de cupru. Din cauza prețului scump, țevile de cupru se folosesc numai în cazuri speciale, de obicei, o întrebuintare mai mare au țevile ieftine confecționate din alamă. Alama reprezintă un aliaj al cuprului cu zincul, care conține pînă la 50% zinc. După proprietățile sale, alama se apropie de cupru.

Țevi de titan. În ultimul timp tot mai frecvent se utilizează un material nou rezistent la coroziuni — titanul. După proprietățile mecanice el nu cedează oțelului carbonat, iar prin rezistența chimică îl depășește pe acesta.

Țevi de ceramică. Ceramica nu se distruge de acizi, însă este slab rezistentă din punct de vedere mecanic. Nu menține temperatura înaltă și crapă deja la variații minime de temperaturi. Se folosește la construcția liniilor subterane de canalizare și pentru confecționarea conductelor pentru acid.

Țevi de sticlă. Aceste țevi sînt mai dure decît cele de ceramică, ele suportă mai ușor variațiile de temperatură. Țevile din sticlă de cuarț (cuarțul conține nu mai puțin de 99,3% de SiO_2) posedă o rezistență termică deosebită și aproape că nu-s sensibile la schimbările bruște de temperatură, sînt rezistente la acizi (în afară de cel fluorhidric). Bazele puternice și sărurile cu mediu alcalin distrug cuarțul. Țevile din sticlă silcată posedă de asemenea și rezistență chimică, însă rezistența termică a lor, de obicei, nu depășește 300°C (la cuarț pînă la 1000°C) și suportă slab răcirea bruscă. Țevile cu pereții groși, cu diametrul de pînă la 100 mm și lungimea pînă la 3 m sînt prevăzute pentru lucru la o presiune de pînă la 8 atmosfere și la o temperatură cu intervale de la 50 pînă la 150°C.

Țevile din mase plastice au găsit o răspîndire largă în industria farmaceutică, îndeosebi cele din vinoplast. Vinoplastul are o rezistență chimică înaltă la acțiunea diferiților agenți agresivi, inclusiv acizii (fluorhidric etc.), bazele, amoniacul, alcoolul etc. Dezavantajul vinoplastului este rezistența termică joasă (pînă la 60°C) și proprietatea de a se sfărîma, mai ales la temperaturi mai joase de -20°C.

Robinetele se folosesc pentru închiderea conductelor cu scopul de a opri și pentru deschiderea conductelor cu scopul de a porni din nou mișcarea lichidelor. Deosebim robinete simple și automate. Cele simple pot fi închise sau deschise cu forțele externe: cu mîna, cu motorul electric, mecanisme hidraulice sau de aer. La cele automate, închiderea sau deschiderea are loc sub acțiunea fluidului transportat.

Robinetele reprezintă niște dispozitive pentru reglarea cantității lichidului transportat. Robinetele nu sînt folosite la conductele cu abur.

Valve (supape). Cu ajutorul valvelor se reglează ușor torentul fluidelor. Sînt folosite pe larg la conductele de apă, abur, aer comprimat, linii de vaporii etc.

Clapete reversibile. Se folosesc în acele cazuri, cînd mișcarea trebuie să fie numai într-o direcție. Deosebim supape de ridicare și turnante. Corpul robi-

netelor, valvelor, clapetelor se face din fontă, celelalte piese din alamă, bronz și aliaje speciale.

Transportarea sau ridicarea fluidelor poate fi efectuată cu: a) ajutorul aerului sau gazului comprimat (la sifoane, montejiu); b) jetul de aer, apă sau vaporii (în pompe cu jet); c) pistonul (la pompe cu pistoane); d) roți cu palete ce se rotesc cu viteze mari (la pompele centripete).

3.4.2. Transportarea solidelor

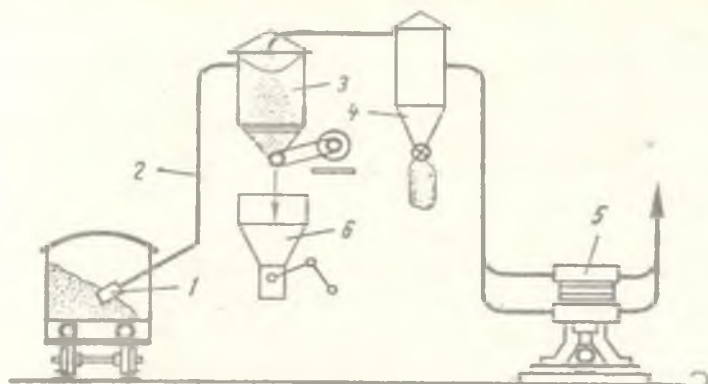
Dispozitivele folosite în producția farmaceutică pentru permutarea substanțelor solide pot fi clasificate în trei grupe de transportoare: mecanice, pneumatice, gravitaționale.

Transportoare mecanice. Unul din cele mai simple transportoare mecanice este cel cu bandă, alcătuit dintr-o bandă infinită, întinsă pe două tobe, una din care se pune în mișcare de rotație. Capătul benzii în mișcare formează un uluc, datorită căruia pe bandă se așază o cantitate mare de material. Transportoarele cu benzi se folosesc pentru a permuta corpurile pulverulente și ale articolelor cu bucata în direcție orizontală sau puțin înclinată (nu mai mare de 220°). Viteza de mișcare a benzii 0,8–1 m/s. Transportoarele cu bandă deseori alcătuiesc partea principală a aparatelor (spre exemplu, în uscătorile cu bandă) sau un element în ciclul de producție (spre exemplu, la operațiile de divizare).

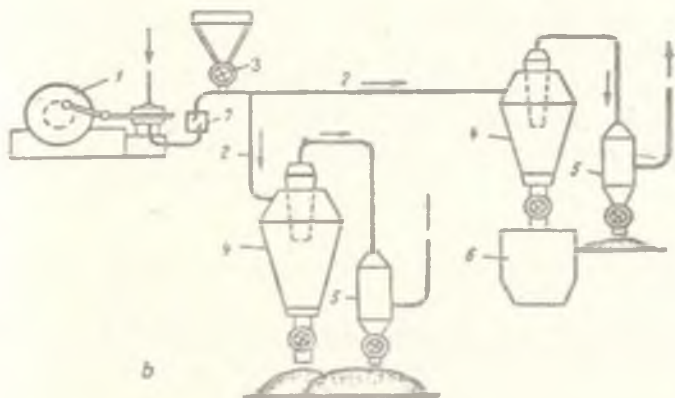
Elevatoarele se folosesc pentru permutarea corpurilor pulverulente în direcție verticală. Elevatorul este alcătuit din învelitoare în care se mișcă o bandă (sau un lanț) infinită cu căușe fixate pe ea. Viteza de mișcare a elevatorului este de 0,3–0,8 m/s.

Șnecul (transportorul elicoidal) – dispozitiv pentru permutarea materialelor făinoase sau în formă de cașiță în direcție orizontală sau puțin înclinată. Șnecul reprezintă un jgheab închis în care este montată o elice rotitoare infinită. Materialul care nimerește pe șnec se transportă în el asemănător piuliței care se învîrtește pe șurub. Forma elicelor folosite în șnec depinde de proprietățile materialului transportat. Productivitatea șnecurilor depinde de diametrul și numărul de turații ale șurubului (45–100 tur/min.).

Transportoare pneumatice. Se folosesc pentru transportarea în direcție orizontală sau verticală a substanțelor ușoare, suspendate într-un jet de aer. Se deosebesc transportoare pneumatice prin: 1) aspirație și 2) suflare.



a



b

Fig. 7. Scheme de instalații pneumatice. a — schema instalației pneumatice prin aspirație: 1 — ajutoraj de aspirare; 2 — conductă; 3 — colector; 4 — filtru-sac; 5 — pompă cu vid; 6 — buncăr colector; b — schema instalației prin suflare: 1 — compresor; 2 — conductă; 3 — descărcător; 4 — colector; 5 — filtru; 6 — buncăr colector; 7 — rezervor

Schema instalației pneumatice prin aspirație este prezentată în fig. 7, a. Cu ajutorul pompei de vid (5) în instalație se creează o descărcare relativă. Materialul se transportă într-un jet de aer prin conductă (2) în colector (3) și mai departe în buncăr (6). Dacă există pericolul că materialul ușor pulverizat ar putea astupa pompa, atunci între colector și pompă se unește un filtru-sac (4). Instalațiile pneumatice prin aspirație acumulează și de aceea

sînt folosite cu succes pentru transportarea materialelor din mai multe puncte într-un centru comun, bunăoară la producția substanțelor toxice deșeurile sub formă de praf se aspiră de la locurile de lucru într-un colector comun.

Schema instalației prin suflare este prezentată în fig. 7, b. Cu ajutorul compresorului 1 aerul comprimat prin rezervorul 7 se transmite în conducta 2, unde din buncărul 3 nîmerește materialul ce se transportă.

Materialul suflat de curentul de aer se îndreaptă în colectorul 4, de unde și se descarcă la nevoie. Cînd materialele sînt foarte ușor pulverulente, de asemenea este necesar filtrul (5). Instalațiile de transportare pneumatică prin suflare pot fi folosite pentru transportarea drogului la aparatele necesare (bunăoară, drogul fragmentat la extractoare). Viteza de mișcare a aerului în transportoare poate atinge 25 m/s; pentru 1 kg de material se cer aproximativ 3-6 m³ de aer, în dependență de proprietăți, greutate specifică relativă a materialului, distanță etc.

Transportoare gravitaționale. Aceste dispozitive transportă materiile prime sub acțiunea forței de gravitație. Aici pot fi menționate ulucele și țevile de scurgere. Datorită simplității în construcție, lipsei mecanismelor în mișcare și pierderii de energie la transportarea materialelor aceste dispozitive se folosesc deseori pentru transportarea diferitelor greutatea între etaje.

Capitolul 4

PULVERIZAREA ȘI CERNEREA CORPURILOR SOLIDE

4.1. PULVERIZAREA

Pulverizare se numește procesul de micșorare a dimensiunilor particulelor de materiale solide. În funcție de dimensiunea particulelor materialelor inițiale (D) și finite (d) se deosebesc două feluri de pulverizare: zdrobirea și măcinarea. Caracteristica aproximativă* a zdrobirii și măcinării, cît și a claselor lor, este redată în tab. 2.

* Determinarea pulverizării pulberilor și caracteristica sitelor sînt prezentate în FS ed. XI.

Caracteristica categoriilor și clasele pulverizării

Categoria pulverizării	Clasa pulverizării	D	d
		mm	
Zdrobirea	mășcată	1000	250
	medie	250	20
	măruntă	20	1-5
Măcinarea	grosieră	1-5	0,1-0,04
	medie	0,01-0,04	0,005-0,015
	fină	0,1-0,04	0,001-0,005
	coloidală	<0,1	<0,001

Raportul dintre dimensiunile particulelor liniare pînă la măcinare (D) și după (d) se numește grad de măcinare. La fel se poate spune și în cazul raportului volumelor particulelor pînă la măcinare (V) și după (v).

$$n = \frac{D}{d}.$$

4.1.1. Bazele teoretice ale pulverizării

În practica farmaceutică în procesul tehnologic deseori este nevoie de a pulveriza materialele. Pot fi supuse pulverizării diferite materiale: preparate anorganice și organice sub formă de bucăți de dimensiuni mai mari sau mai mici, produsul vegetal al plantelor medicinale cu diversă structură anatomo-morfologică.

Pulverizarea poate fi efectuată manual în mic sau folosind diferite mașini. În condiții de uzină pulverizarea se face numai cu ajutorul mașinilor.

Principiile generale de pulverizare. Deși sînt foarte diverse, la toate concasoarele se folosesc următoarele metode principale de mărunțire: strivirea, presarea, despicarea, ruperea, tăierea, forfecarea, lovirea, triturarea.

Strivirea (fig. 8, a). Forța mecanică se depune de deasupra prin presare, suprafețele elementelor de lucru ale concasorului, de obicei, sînt plate. Corpul ce se pulverizează se deformează în tot volumul și cînd tensiunea lui internă va depăși limita de tărie, corpul se distruge – se obțin bucăți de diferite dimensiuni și forme.

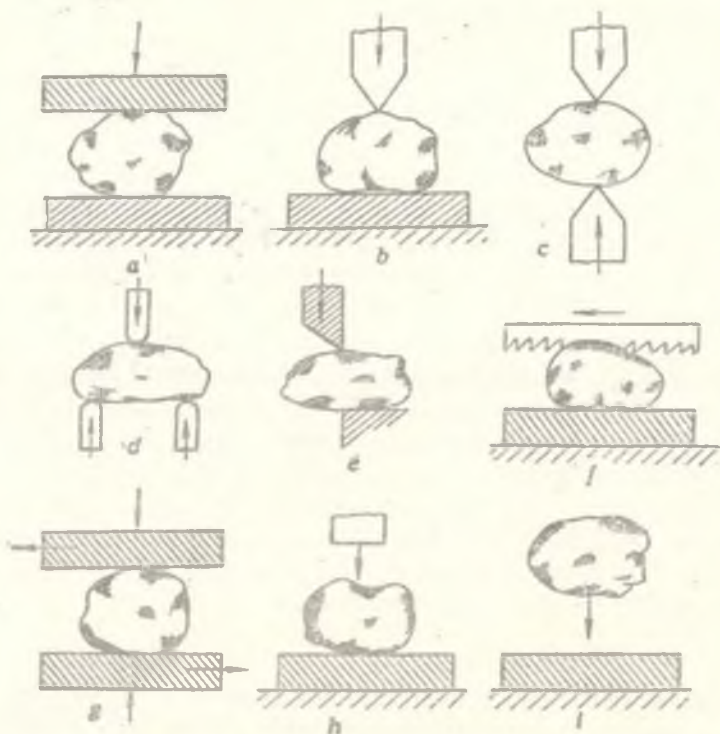


Fig. 8. Metodele de mărunțire: a — strivire, presare; b, c — despicare; d — rupere; e — forfecare; f — tăiere; g — triturare; h — lovire forțată; i — lovire liberă

Despicarea (fig. 8, b, c). Forța este depusă de sus și de jos brusc sau progresiv cu ajutorul elementelor de lucru ale concasorului în formă de pană. Deoarece corpul supus despicării se desface în părți numai în locurile unde se concentrează forțele principale, bucățile obținute nu sînt uniforme după dimensiuni, nici după formă.

Ruperea (fig. 8, d). Corpul se distruge sub acțiunea forțelor de îndoire, care acționează fiind deplasate una în întîmpinarea alteia, prin aplicarea unei forțe superioare între două forțe inferioare. Dimensiunile și forma bucăților sînt aproximativ la fel celor despicate.

Forfecarea (fig. 8, e). Forța mecanică este depusă de deasupra, de obicei prin salt; suprafețele de lucru sînt ascuțite, tale bine (cuțite). Procesul ușor se reglează, permite de a forfeca corpul în dimensiuni necesare, iar cînd e nevoie și după forma necesară.

Tăierea (fig. 8, f). Forța este depusă de la o parte, progresiv, părțile de lucru ale concasorului au dinți ascuțiți. La fel ca și la forfecare, pot fi obținute bucăți de dimensiuni necesare și de forma cerută.

Triturarea (fig. 8, g). Forța este depusă de deasupra și dintr-o parte progresiv; suprafețele elementelor de lucru ale concasorului sînt sferice sau plate. Corpul se triturează sub acțiunea combinată a forțelor care presează, întind și taie, în consecință rezultînd un produs pulverulent.

Lovirea. Corpul se zdrobește în bucăți în urma forțelor cu acțiune dinamică. Lovirea poate fi efectuată dublu: 1) asupra corpului ce se mărunțește cu ajutorul ciocanelor — elementelor de lucru ale concasorului, bilelor etc. (fig. 8, h); 2) corpul ce se mărunțește se lovește singur de suprafețele elementelor de lucru ale concasorului sau cu alte corpuri în zbor (fig. 8, i). În primul caz efectul mărunțirii depinde de energia cinetică a corpului ce se lovește, în al doilea — de viteza lovirii corpului de suprafețele de lucru ale elementelor concasorului. Morile se aleg în dependență de starea fizică și de proprietățile materialelor prelucrate, cît și de gradul de finețe, care trebuie atins. Pentru materialele ce se deosebesc prin duritate însemnată, este rațional de folosit concasoare, care lucrează pe principiile strivirii și lovirii. Pentru materialele vîscoase, fibroase mai eficace va fi triturarea, pentru cele cu fibre lungi — forfecarea, pentru cele lemnoase și foarte dure — tăierea, pentru cele fragile — despicarea etc. Practic, aceste forțe acționează la toate morile în ansamblu una cu alta: de exemplu, strivirea cu triturarea, lovirea cu despicarea și triturarea etc.

4.1.2. Ipotezele triturării

Deși mașinile de măcinat au răspîndire largă și sînt importante în procesul de producție, teoria care ar fi pusă la baza procesului de pulverizare deocamdată nu există. Teoretic, la baza pulverizării stă principiul determinării energiei pierdute la triturare (lucrul pulverizării).

Prima încercare de a găsi soluția la această problemă a fost făcută de Rittinger încă în anul 1867. El a propus ca lucrul cheltuit la pulverizare să fie proporțional suprafeței noi apărute a materialului pulverizat.

După cum se știe, materialul de pulverizat are duritate, prin care se subînțelege proprietatea materialului de a se opune zdrobirii sub acțiunea forțelor exterioare. Corpul supus acțiunii forțelor exterioare încearcă o *deformare*, care poate fi *elastică* și *plastică*. Deformarea elastică dispare după ce forțele mecanice sînt înlăturate fără a aduce vreo pagubă durității corpului. În cazul deformării plastice dimensiunile și forma corpului după înlăturarea forțelor mecanice nu se restructurează. Rezultatul practic al deformării plastice este slăbirea durității corpului, însoțită de schimbarea formei lui. Conform ipotezei lui Rittinger, triturînd corpurile solide, în prim-plan se află acele deformări care sfărîmă materialul prin despicare. De aceea și lucrul efectuat la mărunțire se pierde mai înfil la formarea crăpăturilor de despicare. În calculele sale Rittinger nu ia în vedere pierderile de energie la deformarea elastică a corpului. Următoarea condiție în ipoteza lui Rittinger este aceea că el permite formarea bucășilor cubice pînă și după triturare. De aceea, calculînd lucrul, în formula lui Rittinger se introduce un coeficient luînd în considerație forma neregulată a bucășilor, care există în realitate.

În anul 1874 Kirpiciov, iar mai tîrziu Kick, în 1885, au propus o ipoteză "de volum" a zdrobirii, după care reiese că pierderea energiei la triturarea materialului dat, cînd toate celelalte condiții sînt egale, este direct proporțională volumului sau greutatei lui. După Kirpiciov, lucrul zdrobirii poate fi exprimat prin relația:

$$A = \frac{G^2 V}{2E},$$

unde A este lucrul zdrobirii, G — mărimea tensiunilor de despicare, V — volumul corpului ce se despică, E — modulul elasticității materialelor de mărunțit.

Ambele ipoteze s-au discutat mult. Un timp se credea că domeniul folosirii lor practice este diferit: ipoteza lui Rittinger poate fi folosită îndeosebi la determinarea pierderilor energetice la triturarea fină, iar ipoteza lui Kirpiciov-Kick — la caracterizarea zdrobirii fine, medii și grosiere.

În realitate însă nici una din ipotezele propuse (și variantele lor de mai tîrziu), luate aparte, nu sînt aplicabile la toate tipurile de materiale triturbabile, la diferite metode de zdrobire și la diferite tipuri de concasoare. Asemenea părere este susținută de Rebinder, fondatorul unui nou domeniu de cunoștințe — mecanica fizico-chimică. El consideră că ipoteza cea mai apropiată de adevăr este undeva între cele propuse de Rittinger și Kirpiciov-Kick.

Conform opiniei lui Rebinder, energia consumată la mărunțirea materialului reprezintă suma lucrului, pierdut la deformarea corpului ce se zdrobește și la formarea suprafețelor noi. Această energie poate fi exprimată prin următoarea formulă:

$$A = \frac{0.2V}{2E} + K\Delta F.$$

Prima parte a ecuației este formula lui Kirpiciov-Kick, a doua – formula lui Rittinger, unde K este coeficientul proporționalității, iar ΔF – suprafața nou-formată a corpului distrus.

Astfel, lucrul zdrobirii este proporțional atât suprafețelor formate, cât și volumului materialului triturat.

Energia consumată la pulverizare crește corespunzător micșorării dimensiunilor particulelor. În legătură cu aceasta pentru a evita pierderile neproducătoare este foarte important ca la mărunțire să se știe dinainte dimensiunile particulelor după pulverizare. "A nu tritura nimic în plus" – aceasta este regula principală a pulverizării. Cu scopul de a micșora consumarea energiei, în anumite cazuri este rațional de a înlătura periodic particulele mărunțite îndeajuns din zona de măcinare.

Aparatele de mărunțire folosite în industrie pot fi clasificate atât după gradul de mărunțire, cât și după principiile de mărunțire. Luând în considerație principiile de mărunțire, aparatele pot fi împărțite în următoarele grupe cu acțiune de: 1) tăiere și forfecare; 2) despicare și rupere; 3) zdrobire; 4) frecare și triturare; 5) lovire; 6) lovire și triturare; 7) triturare coloidală.

În funcție de mărimea particulelor substanței de mărunțit, de gradul de finețe urmărit și de aparatura utilizată, divizarea proceselor se clasifică în: mărunțire propriu-zisă, prin care se obțin particule având dimensiuni de câțiva centimetri pînă la 1 mm; pulverizarea sau măcinarea, prin care se realizează particulele cu dimensiuni sub 1 mm pînă la dimensiuni coloidale.

Pulverizarea este precedată de mărunțire.

4.1.3. Mărunțirea

Tăierea se aplică ca metodă de mărunțire în cazul produselor vegetale. În industrie, pentru mărunțirea unor cantități mari de materiale de natură vegetală cum sînt rădăcinile, scoarța, partea aeriană etc., se utilizează dispozitive mecanice, care funcționează după principiile: tăierii și forfecării; strivirii și ruperii.

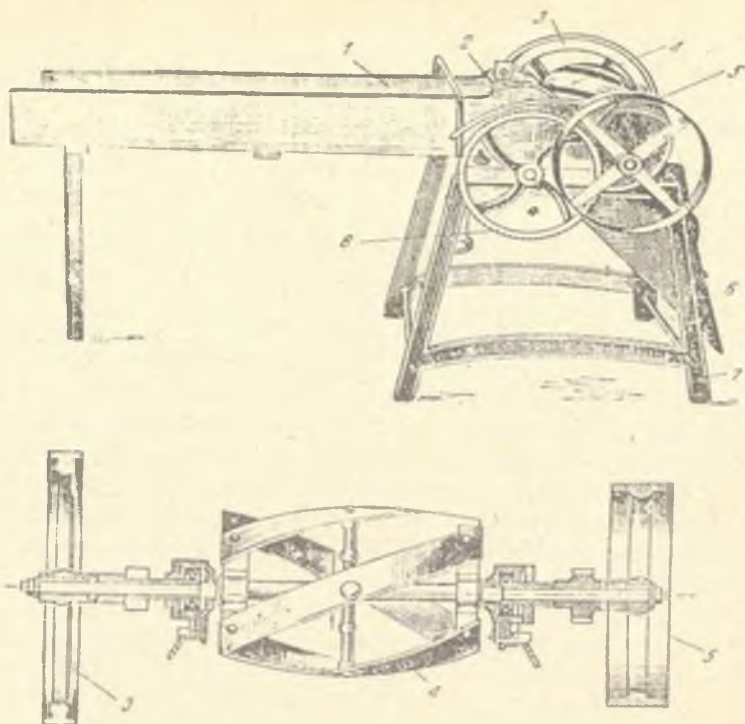


Fig. 9. Tocătoare de părți aeriene: 1 — jgheab; 2 — valțuri de alimentare; 3 — roată de curea; 4 — tobă cu cuțite; 5 — volant; 6 — jgheab de descărcare; 7 — carcasă

Mașini de tăiere și forfecare. Tăierea produsului vegetal se face în tocătoare. Elementul principal al lor este cuțitul, construcția și caracterul căruia condiționează tipul și construcția mașinii.

Tocătoare. Tocătoarea pentru partea aeriană (fig. 9) are forma tobei, iar lama cuțitului este curbă. Volantul cu cuțitele se pun în mișcarea de rotație de axul motorului electric. Produsul de mărunțit se află pe un transportor cu jgheab (1), la capătul căruia sînt instalate valțuri de alimentare (2) pentru produsul vegetal la cuțitul tobei (4). Produsul vegetal forfecat se descarcă prin jgheab (6). Instalația este montată pe carcasă (7) și se pune în mișcare de motorul electric cu ajutorul roții de curea. Pe arborele roții de curea este fixat angrenajul cu dinți (8) care pune în funcțiune alimentatorul.

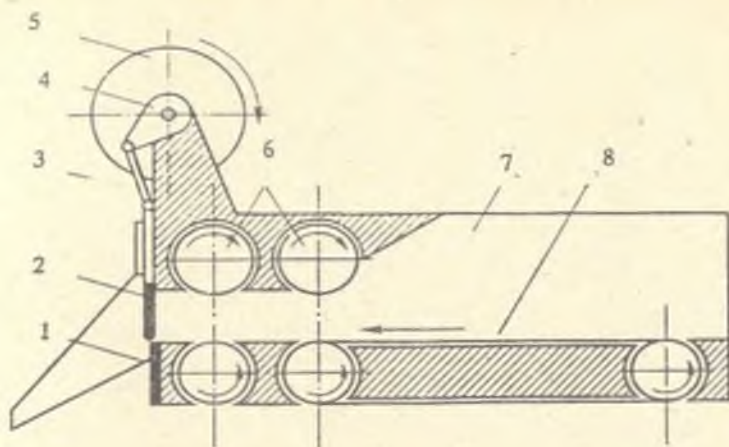


Fig. 10. Mașina de tăiat produse vegetale mecanizată: 1 — cuțitul inferior; 2 — cuțitul superior; 3 — biela; 4 — manivela; 5 — roata de cures; 6 — valțuri striate; 7 — jgheab; 8 — transportor cu bandă

Mașina de tăiat produse vegetale mecanizată (fig. 10). Produsul vegetal de mărunțit este dispus pe un transportor cu bandă, care conduce materialul între valțurile striate (6), unde se presează, apoi este împins sub cuțitul de tăiere plasat după aceste valțuri. Cuțitul (2) execută regulat mișcări de coborîre și ridicare și secționează porțiunea materialului întâlnită în cursa sa. Fragmentele tăiate cad pe planul înclinat al jgheabului. Tăierea produselor vegetale, ca o formă a mărunțirii, precede pulverizarea.

4.1.4. Pulverizarea

Pulverizarea fină se face cu ajutorul concasoarelor de diferită construcție.

Concasorul cu cilindri sau cu valțuri este alcătuit din doi cilindri, dispuși orizontal și paralel, cu suprafața netedă sau striată, sau prevăzută cu dinți sau cuțite de sfărîmare. Cilindrii se rotesc în sens contrar și zdrobesc materialul adus în spațiul dintre ei printr-o pîlnie de alimentare. Distanța dintre cilindri este reglabilă. De obicei, unul dintre valțuri este fixat în resorturi, care permite apropierea sau depărtarea de al doilea cilindru (fig. 11).

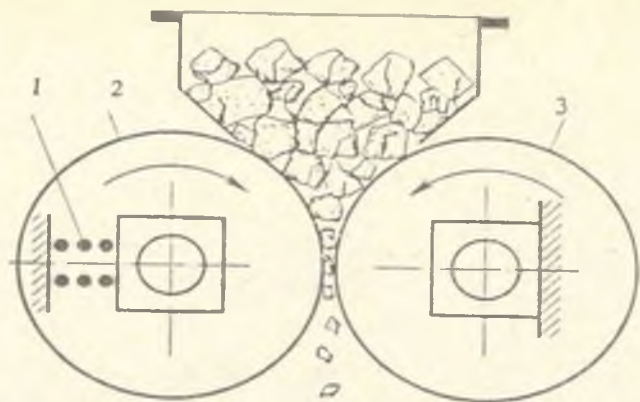


Fig. 11. Concasor cu cilindri: 1 — resort; 2, 3 — cilindri

Unele instalații de concasare de acest tip sînt formate din două sau trei perechi de valțuri suprapuse, distanța dintre valțuri descrescînd de sus în jos, permițînd astfel mărunțirea treptată a materialului. Diametrul bucăților luate la zdrobire (2) trebuie să fie de vreo 20 de ori mai mic decît diametrul valțurilor netede. $R \approx 20 r$. Valțurile prevăzute cu dinți asigură zdrobirea bucăților mai mari; pentru ei $R \approx 5-10 r$.

4.1.4.1. Mori de zdrobire și triturare

Colergangul, tăvălugul sau moara cu pietre verticale, poate fi considerat, de asemenea, ca un tip de concasor. În principiu acest agregat de mărunțire constă din doi cilindri grei de 200-6000 kg din metal sau piatră care se rotesc într-o albie sau tavă metalică rezistentă, în care se introduce materialul supus operației. Mărunțirea în acest concasor se realizează prin zdrobirea materialului între suprafețele de măcinare ale pietrelor și ale albiei.

Concasoarele de acest tip se construiesc în două variante:

1) Concasoare la care albia este fixă, iar pietrele sînt mobile, executînd o mișcare de rotație în jurul axului lor orizontal și o mișcare de revoluție în jurul axului vertical, cu care este fixat axul orizontal.

2) Concasoare cu taler mobil în jurul axului său vertical, iar pietrele execută o mișcare de rotație numai în jurul axului orizontal.

Ambele tipuri de colergang sînt prevăzute cu cuțite răzuitoare sau raclete, care adună materialul de pe pereții talerului și de pe cilindri și îl trec sub dispozitivul de măcinare.

Colergangul servește pentru mărunțirea materialelor semidure, atât în stare uscată, cât și umedă, poate fi utilizat și la omogenizarea pulberilor compuse.

În general, la concasoarele prezentate, ca și la cele de alte construcții, sînt prevăzute – sub suprafețele de concasare – și site sau grătare din tablă perforată, care permit separarea materialului, adus la gradul de mărunțire, de restul materialului, și deci fracționarea continuă a substanței de mărunțire.

Moara cu discuri. Materialul este pulverizat în acest tip de mori prin lovirea acestuia de niște bare sau tije de lovire, dispuse pe niște discuri care se rotesc cu turație mare. Datorită forței centrifuge, materialul are tendința de a se dispersa radial și, lovindu-se de bare, se pulverizează. Una dintre cele mai simple mori cu discuri este moara excelsior folosită pe larg în industria farmaceutică. În moară (fig. 12) discurile sînt instalate vertical. Unul dintre discuri este imobil, altul se rotește cu viteza de 250-300 turații/min. Suprafața discurilor este acoperită cu niște dinți care se îmbucă. În afară de triturare, efectul de zdrobire se combină cu cel de forfecare a dinților ascuțiți. Productivitatea morii cu diametrul discurilor de 400 mm este de circa 50 kg/oră.

Mori cu acțiune de lovire. Din această grupă fac parte concasorul cu ciocane, dezintegratoarele, dezmembratoarele și morile cu jet.

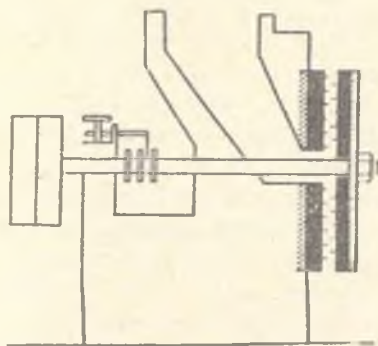


Fig. 12. Moara excelsior

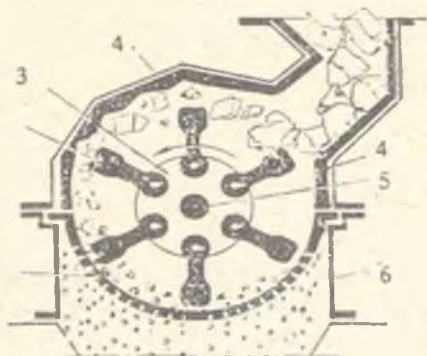


Fig. 13. Concasorul cu ciocane: 1 – grătar; 2 – ciocane; 3 – disc; 4 – plăci blindate; 5 – arbore; 6 – carcasă

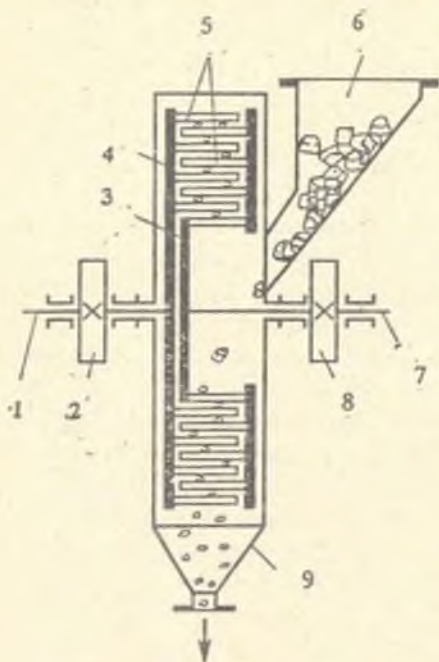


Fig. 14. Dezintegratorul: 1, 7 — arbori de rotație; 2, 8 — roți de curea; 3, 4 — discuri mobile; 5 — ciocane; 6 — buncăr de încărcare; 9 — pîlnie de descărcare

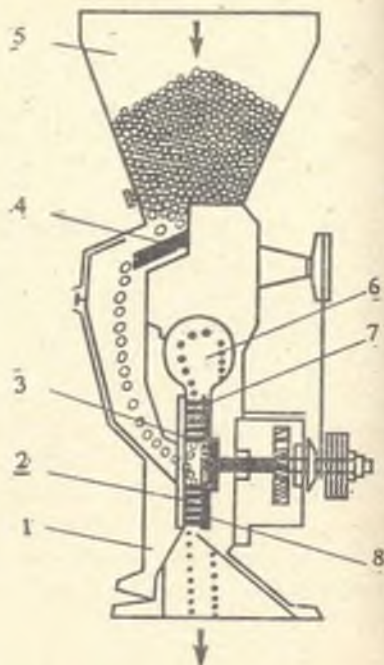


Fig. 15. Schema dezmembratorului: 1 — corp; 2 — disc fix; 3 — bare; 4 — magnet; 5 — buncăr; 6 — melc; 7 — bare; 8 — disc mobil

Concasorul cu ciocane (fig. 13) reprezintă spațiul de măcinare, constituit din una sau două camere cilindrice, dispuse orizontal, blindate cu plăci de oțel dur, în care se rotește câte un arbore sau rotor cu 500-1500 turații/min., pe care sînt articulate niște bare de oțel dreptunghiulare sau ciocane. În stare de repaus, ciocanele așternă de butonul de care sînt articulate, iar în timpul funcționării, ca rezultat al forței centrifuge, ele iau o poziție radială. Materialul introdus printr-o pîlnie de încărcare este mărunțit prin lovire și frecare de către ciocane și pereții camerelor. Acest tip de concasor reduce fragmentele supuse operației pînă la circa 30 mm.

Dezintegratorul (fig. 14) este alcătuit din două discuri (3, 4) mobile, fixate pe câte un arbore de rotație diferit (1, 7), avînd turații egale sau inegale și rotindu-se în sens contrar. Cele două discuri sînt prevăzute cu bare (5)

dispuse concentric pe două sau trei coroane. Fiecare rind de bare se întrepătrunde cu rîndul de bare ale celuilalt disc cu un mic joc între ele. Materialul de pulverizat se introduce printr-o pîlnie de alimentare (6) în centrul camerei de măcinare, unde acțiunea de măcinare este obținută prin lovirea acestuia de bare. Drogul de mărunțire este regulat de o sită care înconjoară camera de măcinare și iese prin pîlnia 9. Discurile dezintegratoarelor au, în general, un număr de 500-900 turații/min.

Dezmembratorul (fig. 15) este o moară centrifugă, care se deosebește de dezintegrator prin faptul că unul din discuri este imobil (3); în acest caz este necesar ca numărul de turații ale discului mobil (2), pentru a atinge aceeași acțiune de pulverizare, comparativ cu dezintegratorul, să fie dublu (circa 3800 turații/min.) Pe suprafața discurilor concentric sînt fixate bare, astfel încît barele (7) discului mobil să treacă liber în spațiul dintre barele (3) discului fix. Numărul barelor pe circumferințe crește de la centru spre periferie. Materialul necesar pulverizării printr-un buncăr de încărcare (5) nimereste în centrul dezmembratorului în spațiul dintre barele rotitoare și cele fixe, unde are loc măcinarea. Sub acțiunea forței centripete particulele se transportă de la centru spre periferia organului de lucru al dezmembratorului, lovindu-se des de bare, suprafața discurilor, exercită lovituri similare și se distrug. Particulele mărunțite se aruncă în melcul 6, de unde, lovindu-se de corpul dezmembratorului (1) și al discului mobil, cad în jos și se scot din mașină. Pentru a separa impuritățile mecanice, materialul se alimentează pe lîngă magnetul (4) care se instalează în partea inferioară a buncărului. Are randament mare și grad de finețe a pulberilor de 0,25 mm.

Mori cu jet. Principiul de lucru al morilor cu jet se vede din fig. 16.

Moara este alcătuită din camera de măcinat (1), blindată din interior cu material (2), două ștuțuri de alimentare (3) instalate contrar unul altuia, în care sînt montate țevi de accelerare (4) și duza (5), pîlnia de acumulare (6) și ștuțul de înlăturare (7). Materialul de mărunțit se alimentează prin pîlnie (6) în colectorul ejectorului, de unde cu jetul de aer, ieșit din duză (5), se îndreaptă în țeava de accelerare (4). Acolo particulele capătă o viteză necesară, cu care ele ies din țeava de accelerare în îndîmpinarea jetului particulelor, care vin din țeava contrară. Prin lovirea particulelor ele se mărunțesc și prin ștuț (7) se trec la separare, care se efectuează cu ajutorul filtrului-sac, cu care este înzestrată moara.

Morile cu jet se folosesc pentru pulverizarea materiilor cu dimensiunea inițială a particulelor de 10 mm și cea finală 50-80 μ m.

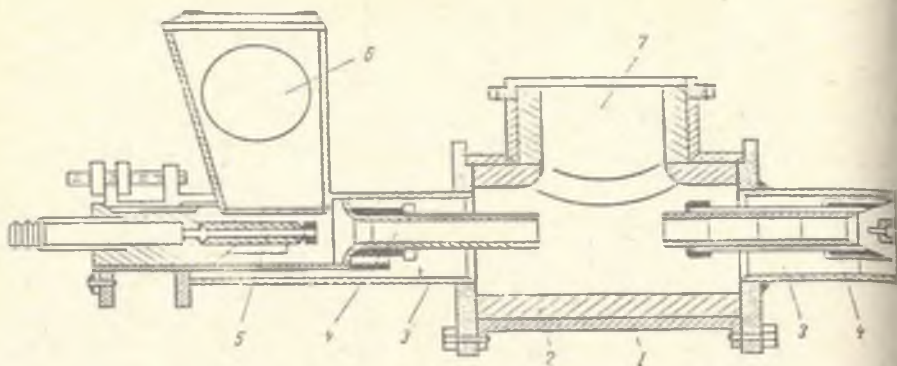


Fig. 16. Schema morii cu jet. Lămurire în text

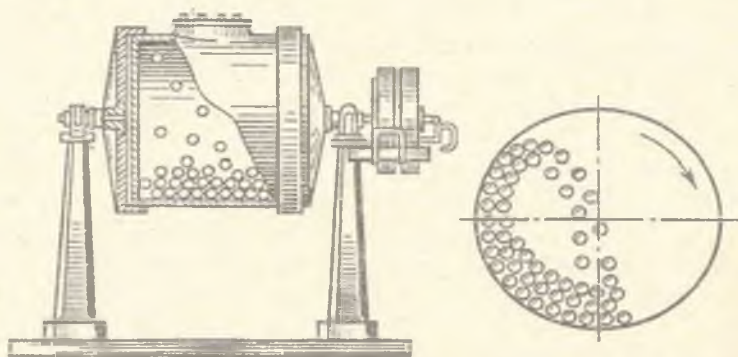


Fig. 17. Moara cu bile. Lămurire în text

Mori cu acțiunea de lovire-triturare. Pe principiul combinat de acțiune prin lovire și triturare funcționează morile cu bile și morile vibratoare.

Morile cu bile sînt instalații de măcinat care acționează prin lovirea și frecarea materialului cu ajutorul unor corpuri de măcinat, respectiv bile. Ele se compun dintr-un cilindru sau tobă în interiorul căreia se introduc bile de porțelan, de gresie, metal. Toba este fixată pe un ax orizontal și prin rotirea ei antrenează bilele în mișcare, care lovesc și freacă materialul între ele și între suprafața interioară a tobei (fig. 17).

Turația morilor cu bile în general este mică. Dacă tobei i se imprimă un număr mare de turații într-o unitate de timp, bilele din cauza forței centrifuge

rămân aderate de suprafața tobei, nu mai cad peste material, iar acțiunea de pulverizare este întreruptă. Viteza de rotație, respectiv numărul de rotații pe minut n optim este cel rezultat din formula:

$$n = \frac{37,2}{\sqrt{D}},$$

unde D reprezintă diametrul tobei (m).

Gradul de umplere a tobei cu bile influențează debitul morii și eficacitatea măcinării; cînd umplerea cu bile este prea mare, acțiunea de măcinare este redusă. În mod obișnuit, bilele ocupă 25-45% din volumul tobei.

Morile cu bile funcționează lent și produc zgomot, dar fiind ermetic închise, la ele se pot pulveriza substanțe higroscopice, iritante sau toxice. Un alt avantaj constă în finețea avansată a pulberilor pe care le realizează, particulele materialelor putînd atinge, în funcție de tipul de acționare a morii, dimensiuni apropiate de cele coloidale.

Morile cu bile, din punctul de vedere al construcției lor, pot fi cu funcționare discontinuă și cu funcționare continuă. Randamentul morilor cu bile depinde de diametrul tobei. Sînt folosite pentru mărunțirea pulberilor compuse. (amestecarea și pulverizarea concomitentă).

Mori prin vibrație. Morile prin vibrație de tip inerțial sînt construite analogic celor cu bile (fig. 18). Ele sînt înzestrate cu tambur (1), fixat pe ax (2), care are un debalans. Tamburul se umple cu bile la 75-85%, iar împreună cu materialul de pulverizare la 90%. Prin rotația tamburului cu debalans apar forțe de inerție centripete, care duc la vibrarea corpului pe o traiectorie de elipsă cu o amplitudine de oscilații de 3-4 mm și frecvența oscilațiilor $n = 1\,500-3\,000$ rotații/min.

Aceste mișcări se transmit bilelor, care efectuează o acțiune foarte eficace asupra materialului. Deoarece prin vibrarea intensivă are loc încălzirea materialului, corpul morii este înzestrat cu cămașă de răcire cu apă rece.

Pentru a preîntîmpina vibrarea podelei, corpul morii se instalează pe arcuri (4).

Morile pot pulveriza materiale afite uscate, cît și umede. Gradul de măcinare este foarte mare: diametrul particulelor finite prin pulverizarea uscată atinge 85-5 μm .

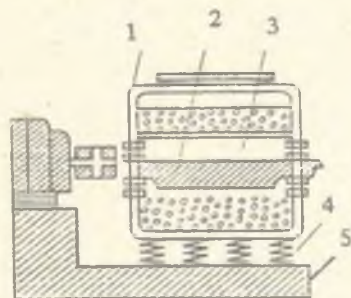


Fig. 18. Moara prin vibrație: 1 — tambur; 2 — ax cu debalans; 3 — vibrator; 4 — arcuri; 5 — podea

Eficacitatea morii datorită vibrației bilelor este de câteva ori mai mare, comparativ cu cele cu bile, cu o cheltuire mai mică de energie electrică, însă productivitatea lor este mică.

4.2. CERNEREA

La mărunțire, respectiv pulverizarea unui material, indiferent de procedeul aplicat, se obțin pulberi care reprezintă amestecuri de particule de diferite dimensiuni polidisperse. Din acest motiv, mărunțirea este urmată de o altă operație, care are drept scop separarea particulelor de diferite mărimi. Dacă dintr-un amestec se face separarea particulelor în mai multe porțiuni cu grade diferite de mărunțire, operația efectuată poartă denumirea de *clasare*; în cazul cînd se urmărește numai separarea dintr-un amestec – cu ajutorul sitelor – a particulelor unui material mai mare, operația se numește *cernere*. Prin urmare, cernerea poate fi definită ca operația mecanică de separare a particulelor dintr-un amestec, cu ajutorul sitelor, de particulele care au un diametru superior.

În general, pulberile au particule de formă neregulată astfel încît exprimarea mărimii lor se face convențional prin diametrul mediu.

4.2.1. Sitele

Dimensiunile particulelor care trec prin ochiurile sitei sînt caracterizate de numărul lor. Conform FS XI pentru toate sitele sînt indicate denumirea pulberii, numărul materialului din care sînt confecționate sitele, materialul din care-i confecționată sita și numărul DTN, dimensiunea nominală a ochiurilor și forma ochiurilor.

Scara farmaceutică oficializează 23 de site, cărora le corespund șase grade de mărunțire. Se deosebesc site împletite, perforate și cu fantă.

Sitele împletite sînt țesute din așă de mătase și capron, din sîrmă de oțel inoxidabil, cupru și alamă. Sitele de mătase și capron se folosesc pentru toate categoriile pulberilor fine și semigrosiere. Ele sînt trainice și garantează uniformitatea cernerii. La sitele obișnuite sîrma este îndoită numai într-o direcție. Aceasta duce la micșorarea termenului de lucru al sitei, deoarece sitele foarte repede își schimbă dimensiunile ochiurilor. Din această cauză se recomandă de folosit site sudate sau mai bine vâlțuite ori presate. Ultimele

sînt mai de nădejde. Sitele de sîrmă se folosesc pentru toate categoriile pulberilor mășcate. Este necesar de urmărit starea în care se află sita, altfel, din cauza uzării, în pulberi pot nimeri bucăți de sîrmă ruptă.

Sitele perforate sînt confecționate din foi de aluminiu, cu ochiuri circulare sau pătrate. Se folosesc la cernerea materialelor mășcate. Sitele date sînt foarte trainice și puțin se uzează în lucru în urma acțiunilor mecanice.

Sitele cu fantă sau cu grătare în formă de spic sînt alcătuite dintr-un șir de bare paralele cu garnitură între ele. Sînt foarte trainice. Se montează de obicei în concașoare cu ciocane.

4.2.2. Mașini de cernere

Mecanismele de cernere sînt de două tipuri: mașini cu site plate; mașini cu site cilindrice.

Mașini cu site plate. O întrebuințare mare găsesc în farmaceutică mecanismele de cernere, denumite ciururi, și sitele vibratoare.

Ciururi. Una din construcțiile cele mai simple de ciururi este prezentată în fig. 19. Instalată într-o poziție puțin înclinată ($2-4^\circ$) pe role, ciurul cu ajutorul arborelui cotit face mișcări de du-te-vino față de două ghidaje. Numărul de oscilații se află între 50-200, amplitudinea oscilațiilor – pînă la 200 mm. Mai desăvîșite sînt ciururile oscilante, în care cutia cu sita face mișcări de du-te-vino, fiind suspendate de pod (a) sau cu ajutorul șarnierei ori a suportului manivelă (b), sau combinîndu-se una cu alta (c).

Cele mai comode sînt ciururile alcătuite din două-trei site, care pot fi aranjate fie în etaje, fie de-a lungul (una după alta). De exemplu, rădăcinile și rizomii de odolean mărunțiți, înainte de prepararea tincturii, este rațional de a fi trecuți printr-un ciur cu două site, montate consecutiv. Produsul



Fig. 19. Ciur oscilant. Lămurire în text

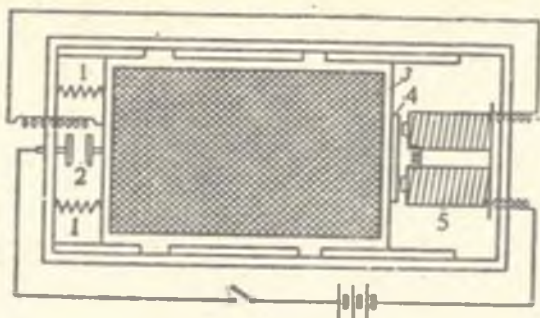


Fig. 20. Sită vibratoare

vegetal din pîlnia de alimentare mai înfil nimerește pe o sită mai fină, prin care trec numai particulele de pînă la 0,5 mm (praful, fărina și o cantitate neînsemnată de pulbere de odolean). Materialul cernut astfel trece la sita următoare, prin care vor trece toate particulele de dimensiuni mai mici de 3 mm. Fragmentele mai mari se aleg și se duc la capătul sitei, de unde se trimite din nou la fragmentare.

Ciururi vibratoare. Există ciururi vibratoare cu cîmp electromagnetic, cu dezechilibru și inerțiale. Ciururile vibratoare sînt foarte eficiente, mai ales la cernerea pulberilor fine, deoarece vibrațiile preîntîmpină astuparea ochiurilor șesutului sitei. În fig. 20 este prezentată schema instalației sitei vibratoare electromagnetice, la care mișcarea de du-te-vino a sitei (3) se face cu ajutorul unui indus (4) fixat pe sită care magnetizează și demagnetizează continuu. Funcționarea sitei decurge în felul următor: la închiderea circuitului electric electromagnetul (5) atrage indusul de pe rama sitei, care este obligată să se deplaseze spre dreapta. În acest moment se întrerupe contactul (2). Electromagnetul se demagnetizează și resorturile (1) readuc sita în poziția inițială; contactul electric și circuitul este refăcut și mișcarea sitei se repetă. Numărul vibrațiilor sitei depășește 200.

Exemplu de sită vibratoare rotativă este prezentat în fig. 21. Materialul de cernut se alimentează din buncăr, de unde el nimerește pe sită (1), de aici pe contul lucrului a două greutatea ale vibratorului (3) se creează o așa oscilație, care aduce toată masa pulberii în mișcare de rotație pe sită și conul colectorului (2). Existența celor două debalanse la diferite niveluri ale axului transmit la toate punctele sitei oscilații de rotație în plan vertical și orizontal. Frecvența oscilațiilor se reglează cu roata de curea (4), iar amplitudinea lor prin unghiul greutatea vibratorului. Sita în timpul cernerii se etanșează cu capac. Materialul cernut nimerește în colector.

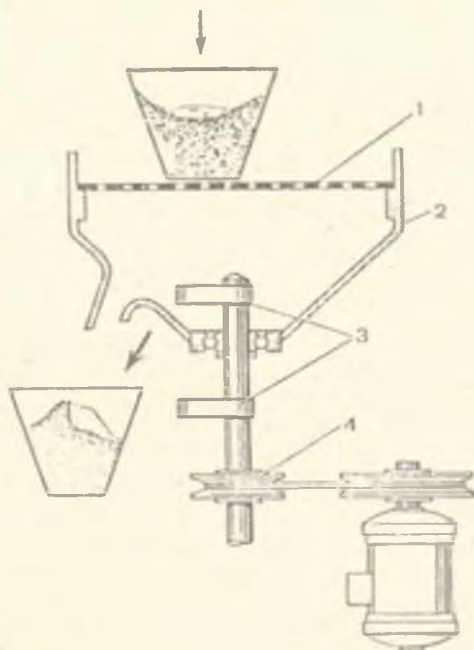


Fig. 21. Schema sitei vibratoare rotative. Lămurire în text

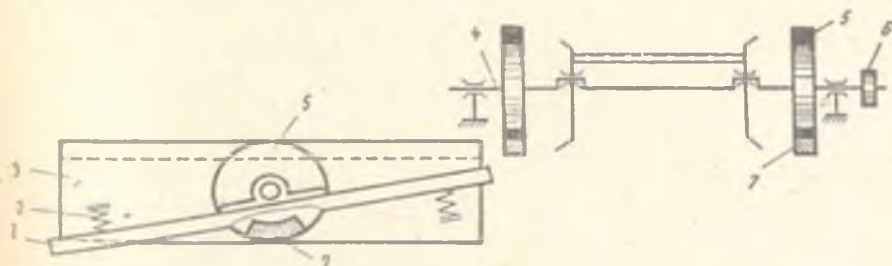


Fig. 22. Schema sitei cu dezechilibru. Lămurire în text

Sitele cu dezechilibru. Sitele cu dezechilibru au primit denumirea de la mecanismul de acționare. Sînt alcătuite din una, două sau trei site de diferite dimensiuni. Sita cu dezechilibru, prezentată în fig. 22, este construită din cutia cu site (3), care se fixează cu ajutorul suporturilor (2) cu resort pe cadru (1). Mecanismul de acționare este alcătuit din axul cu excentric (4), care se

pune în mișcare de la roata de curea (6). Pe ax sînt fixate două volane (5) cu greutatea de dezechilibru (7). Volanurile cu contragreutăți echilibrează forțele de vibrație. La rotirea arborelui excentric cutia cu site primește mișcarea de rotație, care este îndreptată în întîmpinarea fluxului materialului ce permite sortarea lui bună.

Mașini de cernut cilindrice. Mașinile de cernut cilindrice reprezintă niște cilindri rotitori cu suprafața sitei, montate puțin înclinat, sub un unghi de 3–8°. Materialul de cernut, nimerit în interiorul cilindrului, trece prin ochiurile sitei, iar particulele mai mășcate și deșeurile se permută pe diagonala cilindrului și se varsă din el prin altă parte. Cilindrul este montat într-o carcasă.

Buratele pot fi cu una sau două suprafețe de sită. Cilindrii se pun în mișcare de rotație cu ajutorul angrenajului cu dinți sau prin cuplaj de fricțiune. În ultimul caz cilindrii sînt instalați pe role de rotație. Sînt construcții de burate în interiorul cărora sînt montate perluțe care măresc simțitor cernerea. Buratele se rotesc cu viteza de 10-25 turații/min.

4.2.3. Separarea impurităților mecanice

În materialele de mărunțit și de cernut pot nimeri impurități metalice. Pentru înlăturarea lor se folosesc separatoare electromagnetice, care se instalează sub jgheabul de scurgere al cilindrului metalic rotativ.

Fenomene triboelectrice la cernere. Triboelectricitatea este fenomenul apariției sarcinilor electrice prin frecarea corpurilor. Așa fenomene apar uneori la cernerea diferitelor medicamente, iar sarcina care apare în pulberea cernută poate fi de diferit sens. De exemplu, pulberile de sulf și oxid de plumb, cernute aparte, au sarcină negativă, iar împreună – au sarcini diferite (sulful – negativ, plumbul oxid – pozitiv) pe contul gradului de frecare dintre particule. Pulberea poate avea sarcină direct opusă sitei. O parte dintre pulberile activ electrice la descărcarea sarcinilor electrice pot forma aglomerări trainice. Dintre aceste substanțe fac parte zincul oxid, amidonul de grîu, zahărul etc. Fenomenele triboelectrice complică cernerea, de aceea este necesar ca ele să fie prevenite. Cea mai ușoară metodă de prevenire este schimbarea materialului sitei sau folosind diferite metode de cernere a pulberilor.

AMESTECAREA LICHIDELOR ȘI SOLIDELOR

5.1. AMESTECAREA LICHIDELOR

Multe procese, care au loc în industria farmaceutică, pentru a fi intensificate au nevoie de amestecarea materialelor. Așa, de exemplu, amestecarea se cere pentru accelerarea solubilității substanțelor, pentru menținerea vitezei procesului de difuziune la extragerea substanțelor active din materiale naturale, cu scopul de a intensifica schimbul de căldură prin încălzirea și răcirea lichidelor, pentru a atinge omogenitatea mediului etc. Alegerea metodei de amestecare și a aparatului folosite cu acest scop depinde, în primul rând, de starea de agregare a materialelor de amestecat. De aceea deosebim amestecarea în mediu lichid și solid. Amestecarea în mediu lichid poate fi efectuată în: țevi; aparate de circulație, efectuată cu pompe (amestecarea prin circulație); aparate cu ajutorul aerului sau al gazului comprimat (amestecarea pneumatică); aparate cu malaxoare mecanice (amestecarea mecanică); cu ajutorul ultrasunetului (amestecare ultrasonoră).

5.1.1. Amestecarea în țevi

La amestecarea lichidelor în țevi se folosește difuziunea turbulentă, care este provocată de torentul turbulent. Se numește fenomen turbulent un așa regim hidrodinamic, în urma căruia apar vîrticuşuri, care se amestecă haotic în tot volumul lichidului curgător. În torentul turbulent din straturi aparate în lichide trec nu numai moleculele, dar și particulele elementare. Instalația cea mai simplă este o unire în formă de V a două țevi, prin care curg lichide, ce necesită amestecarea. Această instalație se folosește cu succes în cazurile cînd trebuie de amestecat lichide ușor miscibile, cînd torentul lichidului în conductă este destul de mare, iar conducta are o lungime destulă, pentru ca lichidele să reușească să se amestece de-a binelea. O astfel de amestecare se combină cu transportarea concomitentă în conductă a lichidelor ușor miscibile.

pune în mișcare de la roata de curea (6). Pe ax sînt fixate două volane (5) cu greutatea de dezechilibru (7). Volanurile cu contragreutăți echilibrează forțele de vibrație. La rotirea arborelui excentric cutia cu site primește mișcarea de rotație, care este îndreptată în întîmpinarea fluxului materialului ce permite sortarea lui bună.

Mașini de cernut cilindrice. Mașinile de cernut cilindrice reprezintă niște cilindri rotitori cu suprafața sitelor, montate puțin înclinat, sub un unghi de 3–8°. Materialul de cernut, nimerit în interiorul cilindrului, trece prin ochiurile sitei, iar particulele mai mășcate și deșeurile se permută pe diagonala cilindrului și se varsă din el prin altă parte. Cilindrul este montat într-o carcasă.

Buratele pot fi cu una sau două suprafețe de sită. Cilindrii se pun în mișcare de rotație cu ajutorul angrenajului cu dinți sau prin cuplaj de fricțiune. În ultimul caz cilindrii sînt instalați pe role de rotație. Sînt construcții de burate în interiorul cărora sînt montate periuțe care măresc simțitor cernerea. Buratele se rotesc cu viteza de 10-25 turații/min.

4.2.3. Separarea impurităților mecanice

În materialele de mărunțit și de cernut pot nimeri impurități metalice. Pentru înlăturarea lor se folosesc separatoare electromagnetice, care se instalează sub jgheabul de scurgere al cilindrului metalic rotativ.

Fenomene triboelectrice la cernere. Triboelectricitatea este fenomenul apariției sarcinilor electrice prin frecarea corpurilor. Așa fenomene apar uneori la cernerea diferitelor medicamente, iar sarcina care apare în pulberea cernută poate fi de diferit sens. De exemplu, pulberile de sulf și oxid de plumb, cernute aparte, au sarcină negativă, iar împreună – au sarcini diferite (sulful – negativ, plumbul oxid – pozitiv) pe contul gradului de frecare dintre particule. Pulberea poate avea sarcină direct opusă sitei. O parte dintre pulberile activ electrice la descărcarea sarcinilor electrice pot forma aglomerări trainice. Dintre aceste substanțe fac parte zincul oxid, amidonul de grîu, zahărul etc. Fenomenele triboelectrice complică cernerea, de aceea este necesar ca ele să fie prevenite. Cea mai ușoară metodă de prevenire este schimbarea materialului sitei sau folosind diferite metode de cernere a pulberilor.

AMESTECAREA LICHIDELOR ȘI SOLIDELOR

5.1. AMESTECAREA LICHIDELOR

Multe procese, care au loc în industria farmaceutică, pentru a fi intensificate au nevoie de amestecarea materialelor. Așa, de exemplu, amestecarea se cere pentru accelerarea solubilității substanțelor, pentru menținerea vitezei procesului de difuziune la extragerea substanțelor active din materiale naturale, cu scopul de a intensifica schimbul de căldură prin încălzirea și răcirea lichidelor, pentru a atinge omogenitatea mediului etc. Alegerea metodei de amestecare și a aparatului folosite cu acest scop depinde, în primul rând, de starea de agregare a materialelor de amestecat. De aceea deosebim amestecarea în mediu lichid și solid. Amestecarea în mediu lichid poate fi efectuată în: țevi; aparate de circulație, efectuată cu pompe (amestecarea prin circulație); aparate cu ajutorul aerului sau al gazului comprimat (amestecarea pneumatică); aparate cu malaxoare mecanice (amestecarea mecanică); cu ajutorul ultrasunetului (amestecare ultrasonoră).

5.1.1. Amestecarea în țevi

La amestecarea lichidelor în țevi se folosește difuziunea turbulentă, care este provocată de torentul turbulent. Se numește fenomen turbulent un așa regim hidrodinamic, în urma căruia apar vârtejuri, care se amestecă haotic în tot volumul lichidului curgător. În torentul turbulent din straturi aparte în lichide trec nu numai moleculele, dar și particulele elementare. Instalația cea mai simplă este o unire în formă de V a două țevi, prin care curg lichide, ce necesită amestecarea. Această instalație se folosește cu succes în cazurile când trebuie de amestecat lichide ușor miscibile, când torentul lichidului în conductă este destul de mare, iar conducta are o lungime destulă, pentru ca lichidele să reușească să se amestece de-a binelea. O astfel de amestecare se combină cu transportarea concomitentă în conductă a lichidelor ușor miscibile.

5.1.2. Amestecarea prin circulație

Această metodă de amestecare se efectuează prin circulația nevoită a lichidelor, cînd apare turbulența ce contribuie la schimbul de mase. Metoda cea mai simplă este circulația într-un vas prin pomparea liberă. În fig. 23 este prezentată schema unei instalații de acest tip, în care tubul pompei împinge lichidul în aparat printr-un cap de pulverizare aflat deasupra lichidului. Această metodă se folosește, de exemplu, la amestecarea lichidelor cu greutate specifică diferită. Lichidul mai greu aflat pe fundul rezervorului se suge cu pompa și se stropește în formă de ploaie fină pe suprafața lichidului ușor.

Amestecarea prin circulație poate fi efectuată și cu ajutorul duzei, cu care este înzestrat capătul de ieșire al țevii. Folosind duza cufundată, jetul lichidului ieșit din ea capătă forma conică. Torentul lichidului, ieșit din duză, împinge înaintea sa lichidul aflat în acest moment în fața duzei. Într-un moment oarecare, în spațiul ocupat de lichid, se creează vid. Micșorarea presiunii duce momentan la sugerea lichidului aflat în jurul duzei în partea dată a spațiului. Ciclul se repetă continuu. Totodată straturile lichidelor, ce înconjoară jetul, de asemenea se pun în mișcare, iar fiecare strat de lichid, la rîndul său, pune în mișcare straturile vecine ale lichidului.

Amestecarea cu ajutorul duzei este convenabilă de combinat cu încălzirea lichidului, aflat în vas cu abur direct. Una din aceste instalații este

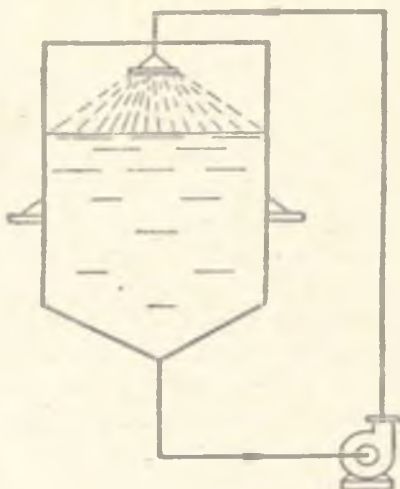
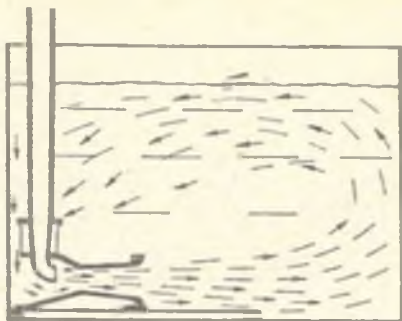


Fig. 23. Schema amestecării prin circulație. Lămurire în text

prezentată în fig. 24. Aburul intră prin duză într-o țevă scurtă care se lărgeste spre capetele deschise. Această instalație acționează ca un ejector. Aburul ieșit suge lichidul prin țevă și îl antrenează în vasul lui. Lovindu-se de peretele din față, torentul se întoarce și amestecă tot conținutul vasului.



5.1.3. Amestecarea pneumatică

Fig. 24. Amestecarea cu abur

Amestecarea pneumatică (fig. 25) (barbotarea) se folosește în acele cazuri când aerul (sau un alt gaz) este una din substanțele care intră în reacție sau se cere pentru intensificarea proceselor chimice sau biologice (bunăoară, aerația la prepararea penicilinei). Această metodă de amestecare este foarte eficientă, însă este utilizată numai în acele cazuri, când în lichidul sau substanțele dizolvate sau suspendate în el, n-au loc fenomene colaterale nedorite (oxidarea, rîncezirea, volatilizarea substanțelor etc.). Amestecul aerat reprezintă o țevă perforată, instalată orizontal. Țeava perforată, de obicei, se montează la fund sau pe toată suprafața fundului, sau numai pe o parte a lui, în funcție de scopul amestecării. Pentru vase adînci barbotorul reprezintă o țevă verticală alimentată cu aer prin perforațiile peretelui sau prin ajutorul conic perforat fixat pe conul țevii inferioare. Aerul (sau gazul) pentru barbotare se suflă sub presiune, îndestulătoare pentru crearea presiunii suficiente la depășirea rezistenței hidrostatice a coloanei lichidului de amestecat.

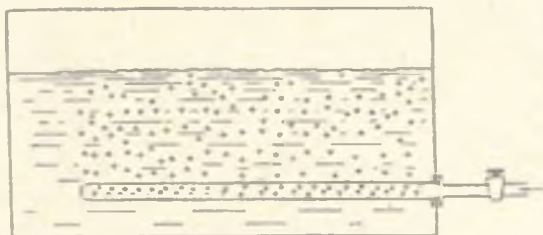


Fig. 25. Amestecarea pneumatică

Piesa principală la orice malaxor constă din una sau câteva palete de formă diferită, montate fix pe un ax rotitor. Axul se pune în mișcare cu ajutorul unui angrenaj cu dinți de la motorul electric. În funcție de forma și construcția paletelor, deosebim malaxoare cu palete, planetare și cu turbină. După numărul de rotații avem malaxoare cu viteză mică și mare. Cele cu viteză mică au o viteză de rotație de pînă la o rotație pe secundă.

În funcție de torentul format de malaxor în vas, se disting malaxoare care creează o curgere radială, ascială, tangențială sau combinată. Practic, deseori, are loc amestecarea combinată, care este alcătuită din 2-3 feluri de mișcare. Malaxoarele pot fi staționare și portative. În primul caz ele sînt montate direct în vas.

5.1.4.1. Malaxoare cu palete

Malaxoarele cu palete sînt cele mai vechi tipuri de mecanisme de amestecare. Construcția lor este cea mai simplă, de aceea sînt răspîndite pe larg.

Malaxoare cu palete orizontale. Construcția lor este prezentată în fig. 26.

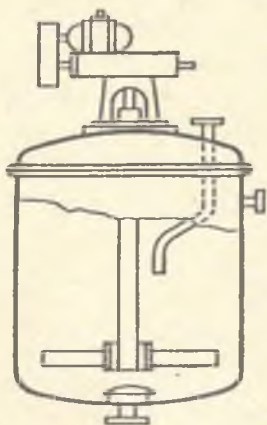


Fig. 26. Malaxor cu palete orizontale

Paletetele malaxorului au o secțiune dreptunghiulară și sînt instalate perpendicular față de osia axului. Acționînd cu partea lor plată presiunea asupra lichidului, paletetele îl împing să se rotească în direcția rotației malaxorului (torent tangențial). Astfel, în urma paletetelor apare o descărcare, care provoacă sugerea lichidului din mediul înconjurător. În urma aspirației lichidului de jur împrejur se creează vârtejuri pe conturul paletetelor. Însă amestecarea în poziție orizontală este foarte slabă, ea poate fi mărită, dacă malaxoarele vor avea vreo 2-3 perechi de palete. În așa caz amestecarea are loc în 2-3 planuri orizontale. Aceasta se poate atinge, cînd scurgerea tangențială în vas va fi schimbată în radială, prin care scurgerea de la malaxor va fi perpendiculară

axului -rotitor. Asemenea transformare are loc prin mărirea numărului de rotații ale malaxorului.

Cu scopul micșorării pîlniei formate în jurul axului și preîntîmpinarea aruncării stropilor peste marginile aparatului viteza de rotație se limitează la 80 rotații/sec.

Malaxoare cu palete înclinate. Astfel de palete permit întrunirea amestecată în plan orizontal și vertical. Direcția torenților de lichid vertical depinde de unghiul sub care sînt montate paletele. Dacă ele sînt fixate sub un unghi ascuțit ($< 90^\circ$), adică capătul superior al paletei va merge înainte, atunci lichidul va fi aruncat în jos. În caz contrar, cînd paleta va fi montată sub un unghi obtuz ($> 90^\circ$), adică înainte se mișcă capătul inferior, lichidul se aruncă în sus. În sfîrșit, cînd se montează palete sub diferite unghiuri, pot fi creați curenți încrucișați și astfel se poate asigura o amestecare bună în toate direcțiile.

Malaxoarele cu cadru (fig. 27) au aceeași destinație: asigurarea amestecării lichidului în toate planurile.

Malaxoarele cu ancoră se folosesc în acele cazuri, cînd fundul cazanului este sferic. Cu asemenea malaxoare (fig. 28) sînt înzestrate cazanele de evaporare. Viteza de rotație este de 80 rotații/min.

Malaxoarele planetare asigură amestecarea atît în plan orizontal, cît și vertical (fig. 29).

Este alcătuit din malaxorul central și malaxoare colaterale, unite între ele cu un sistem de angrenaje dințate. Malaxoarele colaterale au o rotație dublă: comună cu malaxorul central și personală în jurul axului său. Paletele malaxoarelor colaterale se află în alte planuri, comparativ cu cel central. Malaxorul planetar se rotește lent, însă cu toate acestea este foarte eficace datorită volumului mare de lichid, ocupat de malaxoare. Malaxoarele planetare se folosesc pentru amestecarea unguentelor și a suspensiilor, cît și pentru prepararea emulsiilor care se prepară ușor.

5.1.4.2. Malaxoare cu elice

Malaxoarele cu elice sînt înzestrate cu palete care-și schimbă treptat încli-

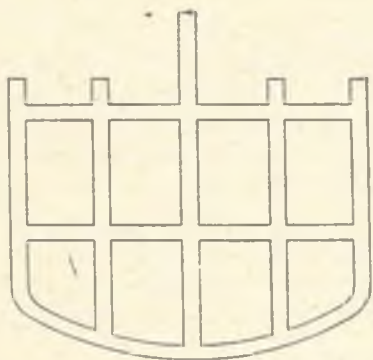


Fig. 27. Malaxor cu cadru

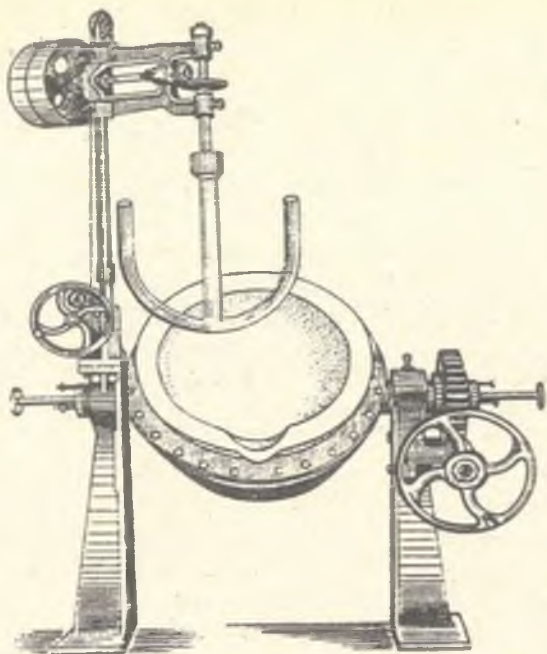


Fig. 28. Malaxor cu ancoră

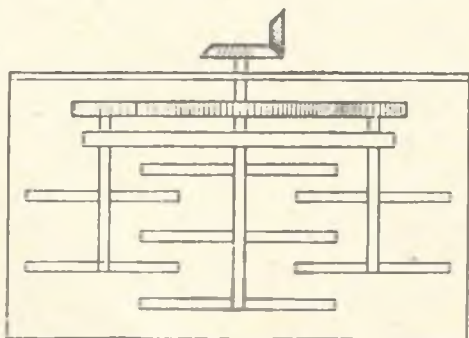


Fig. 29. Malaxor planetar

nația pe toată lungimea razei. Această înclinație se schimbă aproape de la 0° la ax pînă la 90° la capătul paletelor. În funcție de aceasta, diverse secțiuni ale paletelor vor reflecta lichidul sub un unghi diferit. Ca rezultat apar curenți de întîmpinare, care asigură o amestecare mai puternică. Amestecarea cu malaxoare cu elice are loc sub acțiunea lichidului, apărut în urma sumării a doi fluenți: axial, condiționat

de presiunea elicei (principale), și al torentului vârtejului conținutului total, apărut ca rezultat al mișcării neuniforme a straturilor lichidului aflat la distanțe diferite de malaxor.

Unul din avantajele malaxoarelor cu elice este viteza de rotație mare (în lichidele fluide 400-1750 turații/min., în cele vâscoase cu conținut de suspensie – 150-500 turații/min. Ele lucrează fără mecanisme de transmisie, rotația deplină fiind primită direct de la motorul electric, ce asigură micșorarea simțitoare a pierderilor energiei mecanice. Rotindu-se cu o viteză mare, treptat începe să se rotească tot conținutul din aparat, iar în jurul axului apare o pîlnie. De aceea în aparate deseori se instalează niște bariere reflectoare, care împiedică formarea pîlniei, însă permit apariția vârtejurilor locale, ce duc la mărirea tulburării generale. Formarea pîlniei de asemenea poate fi prevenită, dacă axul malaxorului ar fi instalat puțin excentric sau înclinat ($10-20^\circ$ față de axul vasului). Dacă coloana lichidului este destul de înaltă, atunci se recomandă de montat malaxoare cu două elice cu palete îndreptate opus. Curenții care apar în față în cazul dat asigură o amestecare foarte bună.

Tipurile malaxoarelor cu elice sînt foarte diverse. În afară de aceasta, ele sînt compacte și ieftine. Cel mai des se întrebuintează cele purtătoare. Eficiența acțiunii malaxoarelor cu elice se schimbă simțitor în funcție de forma vasului. Este necesar de a le folosi în vase cu fund concav. În rezervoare dreptunghiulare sau vase cu fund plat ele nu se întrebuintează.

5.1.4.3. Malaxoare cu turbină

Malaxoarele cu turbină sînt alcătuite din una sau cîteva roți centripete (turbine), montate pe un ax vertical cu un număr mare de palete – de la 6 pînă la 16 și mai multe. Paletele turbinelor pot fi plate (drepte sau înclinate după curbă, ca la malaxoarele cu elice. Alegerea turbinei depinde de caracterul lichidului de amestecat. Astfel, pentru amestecarea lichidelor curgătoare se folosesc turbine cu palete drepte (fig. 30, a), iar la cele vîscoase mai convenabile sînt cele cu turbine înclinate (fig. 30, b) sau cu palete în formă de arc (fig. 30, c).

Viteza turbinelor se află în limitele 120-180 turații/min. Malaxoarele cu turbină se folosesc pentru amestecarea și dispersarea intensivă a lichidelor, pentru amestecarea suspensiilor cu conținut de particule solide mari, pentru ajustarea suspensiilor.

Factorii principali, care caracterizează lucrul la toate tipurile de malaxoare, sînt forța consumată și eficacitatea amestecării.

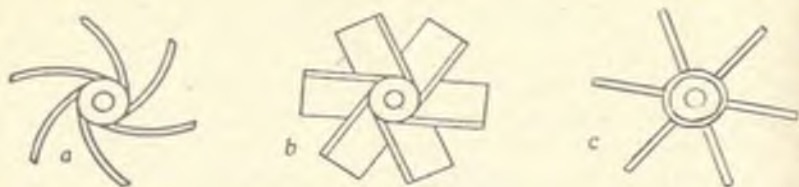


Fig. 30. Aspectul malaxoarelor cu turbină. Lămurire în text

Eficacitatea amestecării pentru toate tipurile de malaxoare se caracterizează prin gradul de omogenizare a lichidului amestecat în tot volumul său. Practic eficacitatea amestecării se controlează prin analiza probelor luate în același timp în puncte, aflate în diferite locuri (sus, jos) și determinarea concentrației medii a substanței ca medie la toate probele luate la analiză.

5.1.4.4. Amestecarea acustică

Pentru producerea oscilațiilor acustice se utilizează emițătorii electromagnetici și dispozitivele hidrodinamice care acționează pe principiul sirenei lichide. Trebuie de menționat că în afară de transportarea lichidului în vas, ultrasunetul mărește esențial dizolvarea substanțelor greu solubile, afiș pe contul formării suprafețelor ușor spălate în jurul particulelor, cât și acțiunii de fragmentare. Din cauza fenomenului cavitațional, amestecarea acustică nu se întrebuițează la substanțele medicamentoase chimic instabile.

5.2. AMESTECAREA SOLIDELOR

Amestecarea – proces, prin care câteva componente pulverulente aflate aparte după o amestecare minuțioasă și o repartizare uniformă a fiecăruia în volumul materialului amestecat, formează un amestec uniform. Obținerea masei omogene este necesară pentru asigurarea cerințelor repartizării uniforme a substanțelor medicamentoase în volumul formei medicamentoase finite. Îndeosebi cresc cerințele față de calitatea amestecării pentru preparatele cu substanțe drastice, conținutul cărora într-o doză este sub 5 mg.

Amestecarea calitativă a componentelor pulverulente la producerea pulberilor, comprimatelor, drajeurilor prezintă o problemă serioasă. Gradul și

viteza de amestecare depind de majoritatea factorilor deviatori: proprietățile fizico-chimice ale componentelor (separarea particulelor conform dimensiunilor, formei, caracteristica suprafeței, densității particulelor, conținutul umidității, curgerea, coeficientul de frecare a particulelor etc.); caracteristica dispozitivelor de amestecare (dimensiunile și configurația amestecătorului, dimensiunile generatorului, tipul și modul de asamblare a dispozitivelor de încărcare-descărcare, materialul din care sînt construite și gradul lor de puritate) și condițiile operațiilor de amestecare (masa fiecărui component adăugat, raportul volumelor amestecului și ale malaxorului, metoda, consecutivitatea, locul și viteza de adăugare a componentelor, viteza de amestecare.

5.2.1. Malaxoare

Aparatele în care materialele pulverulente se amestecă între ele și cu adaos de lichide se numesc malaxoare (amestecătoare).

Malaxoarele se clasează: după caracterul procesului de amestecare (convectivă sau difuzională), după principiul constructiv (malaxoare cu corp rotitor, în formă de tobe și palete în formă de Z), metoda de acțiune asupra amestecului (gravitațional sau centrifugal), caracterul procesului de amestecare care are loc în el (periodic sau continuu) și alte principii.

După caracterul procesului ce are loc în industria chimică farmaceutică cele mai răspîndite sînt malaxoarele cu acțiune periodică care, în dependență de tipul piesei de lucru, pot fi clasate ca malaxoare: cu corp rotativ, palete-melc, cu material pulverulent în pat pseudofluidizat, cu acțiune centrifugă și corp conic.

Malaxoare cu corp rotativ. Din ele fac parte malaxoarele, utilizate la amestecarea materialelor uscate pulverulente. Malaxorul cu tobă (fig. 31) reprezintă un corp cilindric (3), care se rotește pe niște role-suport (1) cu o viteză de 6-8 turații/min. Pentru o amestecare mai bună pe pereții interiori ai tobei sînt montate niște bariere în formă de serpentină (4), iar în interiorul lui – cîteva polițe longitudinale (5) cu bariere. Malaxorul cu tobă este un aparat cu acțiune periodică. Încărcarea și descărcarea se efectuează cu ajutorul unui șnec (2), care la încărcare se rotește într-o direcție, iar la descărcare – în direcție opusă. Malaxoarele cu tobă pot fi de forma prismei, cubului sau de altă formă, care se rotesc pe niște fuse orizontale (fig. 32). Malaxoarele sînt simple în construcție, însă cer un timp însemnat pentru amestecare, de cîteva ore. De aceea aparatele de acest tip sînt înlocuite cu malaxoare mai eficace.

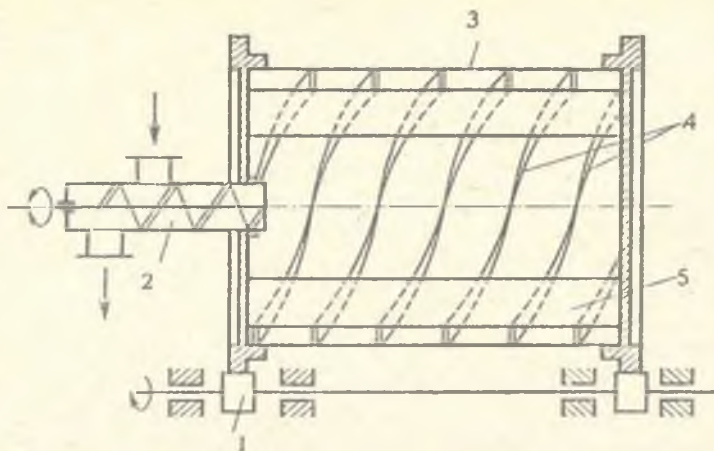


Fig. 31. Construcția malaxorului cu tobă. Lămurire în text

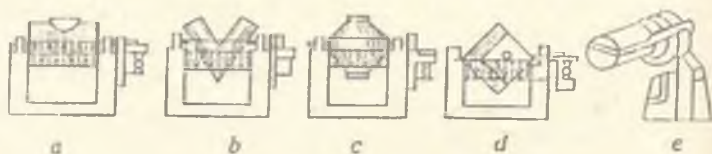


Fig. 32. Malaxoare cu corp rotativ: a — moară cu bile; b — malaxor în formă de V; c — malaxor biconic; d — malaxor în formă de cub; e — turbule

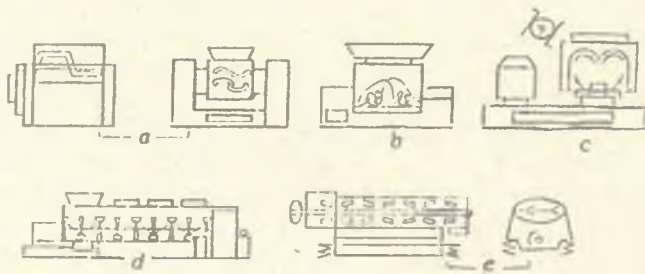


Fig. 33. Malaxoare cu palete rotitoare de diferite forme: a — cu palete în formă de S; b — cu palete în formă de șurub; c — malaxor circular; d — tip șneec; e — vibromalaxor

Malaxor universal (este descris la comprimate).

Malaxoarele cu palete rotitoare de diferite forme sînt prezentate în fig. 33. Forma lor este de tipul albici cu palete în formă de S (fig. 33, a), cu palete în formă de serpentină (fig. 33, b), malaxor circular (fig. 33, c), cu șnec (fig. 33, d) și cu vibromalaxor (fig. 33, e).

Din cauza vitezei mici de rotație a rotorului, procesul amestecării în aparatele cu palete rotitoare în lucru este îndelungat.

5.2.2. Aparare cu material pulverulent în pat pseudofluidizat

Aceste malaxoare au găsit o largă răspîndire la producerea comprimatelor. Se deosebesc prin eficacitate înaltă și un timp scurt de amestecare, lipsa piezelor de rotire, ce asigură o puritate ridicată a produsului obținut. În afară de amestecare, în aceste aparate se efectuează un șir de operații tehnologice care însoțesc procesul preparării amestecului de comprimat: granulara, uscarea, pudrarea.

5.2.3. Malaxoare cu acțiune centrifugă cu con rotitor

În ele se atinge o amestecare calitativă a materialelor pulverulente, cheltuind o cantitate relativ mică de energie, timp scurt de amestecare și randament bun. Malaxorul centrifug (fig. 34) este alcătuit dintr-un corp (10), pe care este fixat coșul (7). Motorul (11) și mecanismul de acționare rotesc organul de lucru – conul gol descris (8), afîrnat cu baza mare în sus. În partea de jos a conului sînt două ferestruici, aranjate diametral opus (9). Conul este apucat de un malaxor cu cadru instalat coaxial (6), care se rotește de la mecanismul de acționare (4), situat pe capac (5). Materialul, necesar amestecării, se alimentează printr-o gură de vizitare (3), se mișcă pe suprafața internă a conului de jos în sus sub acțiunea forțelor inerțiale centrifuge, se aruncă din con și formează un strat suspendat, în interiorul căruia are loc o amestecare intensă a componentelor. În spațiul dintre con și coșul malaxorului materialul străpunge o zonă, prin care trec paletele malaxorului cu cadru. Ele amestecă suplimentar materialul și îndreaptă o parte a lui prin ferestre (9) din nou în con. După amestecare amestecul gata se descarcă prin jgheabul (1) cu șuber (2).

În malaxoarele de acest tip se atinge o amestecare uniformă. Iar timpul amestecării se scurtează de cîteva ori.

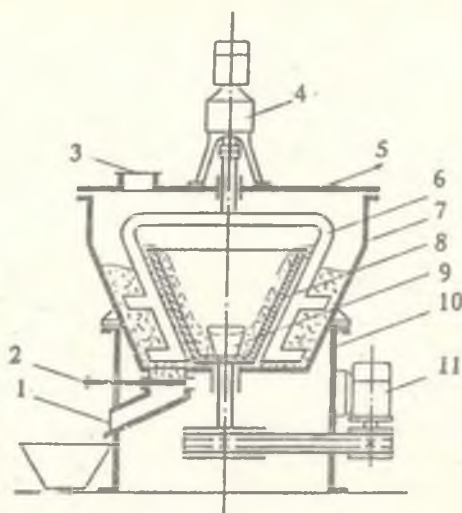


Fig. 34. Schema malaxorului cu acțiune centrifugă. Lămurire în text

Capitolul 6

SEPARAREA CORPURILOR SOLIDE ȘI LICHIDE

În procesul preparării extractelor, soluțiilor, suspensiilor, siropurilor etc., deseori avem de a face cu amestecuri, alcătuite din lichide și corpuri solide. Corpul solid, după proprietățile lui, are caracter diferit. El poate fi suspendat în particule mici, poate să prezinte un precipitat din particule mari cristalice, precipitat voluminos și mucilaginos etc. În aceste amestecuri poate fi o cantitate relativ diferită între corpul lichid și cel solid. Dacă faza solidă predomină cantitativ față de cea lichidă, ele se separă prin presare. În caz că avem de a face cu amestecuri neomogene lichide, în care corpul solid prezintă o fază suspendată (suspensii fine și macrodisperse), se folosește separarea bazată pe principiul sedimentării, filtrării ori prin centrifugare.

6.1. PRESAREA

Presarea ca metodă de separare a lichidelor de corpurile solide se folosește în acele cazuri, când faza solidă predomină față de cea lichidă nu numai cantitativ, însă și o menține forțat. Aceasta are loc la producerea extractelor, când după amestecarea lor în reziduu rămâne încă mult extragent și el poate fi separat folosind presiunea produsului vegetal extras. Cu acest scop se folosesc prese, care pot fi cu șurub sau hidraulice.

6.1.1. Presa cu șurub

Presă cu șurub diferențială (fig. 35) se pune în mișcare manual, însă presiunea în ea poate fi atinsă pînă la 100 atmosfere. Aceasta se lămurește prin aceea că presa este înzestrată cu un dispozitiv special diferențial (cap) (2). Întorcînd pîrghia cu brațul lung (5) într-o parte (în jurul punctului de sprijin 4), penele (3) se sprijină în orificiile cadranului de jos (1), drept rezultat presa cu șurub se coboară puțin în jos. Mișcarea indirectă a pîrghiei va fi liberă. La o mișcare nouă a pîrghiei penele din nou cad în orificiile cadranului de jos și șurubul piesei face următoarea cotitură. Mișcările următoare ale pîrghiei șurubului vor coborî tot mai jos presa, dezvoltînd o presiune mare deasupra materialului, consumînd forțe cu mult mai mici decît la presa cu șurub obișnuită.

Pentru ridicarea șurubului trebuie de schimbat penele astfel, ca unghiurile lor să fie îndreptate în direcție opusă.

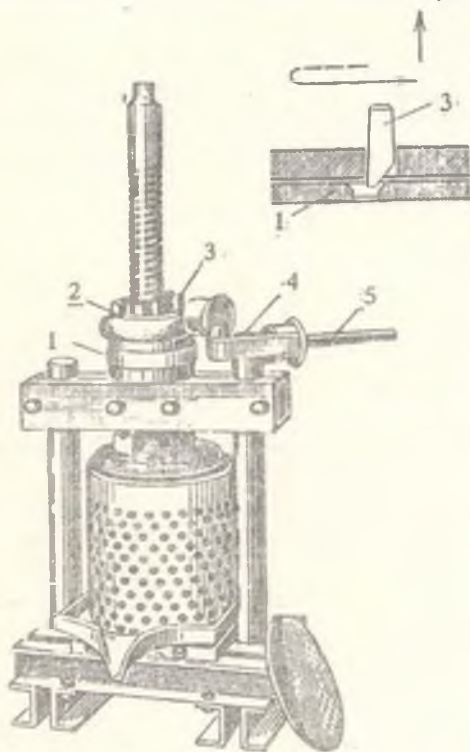


Fig. 35. Presă diferențială. Lămurire în text

6.1.2. Presa hidraulică

Pentru a obține presiuni mai înalte, care se măsoară în sute de atmosfere, se folosesc presele hidraulice. Schema unei astfel de presă este prezentată în fig. 36.

În cilindrul presei (1) se află pistonul (2) care în partea de sus se termină în formă de plită (11), pe care se aranjează materialul de presat. Presându-l, pistonul cu plita se ridică într-atît, încît materialul se găsește strîns între suportul (7) cu traversă (5). Corpul presei (3) și traversa sînt unite prin coloane (6). De la pistonul presei se retrage țeava hidraulică (22), care o unește cu cilindrul pompei. Cilindrul presei mai are o țeavă de scurgere (21) spre bac (19), unde se află lichidul presei. Pompa este alcătuită din cilindru (15), piston (14) și mîner (13). Ridicînd mînerul și o dată cu el pistonul, în cilindrul pompei se formează o descărcare spațială. Lichidul din bac (19) și țeavă (18), sub presiunea atmosferică a aerului, ridică supapa de aspirație (17) și umple cilindrul pompei. Presînd lichidul cu ajutorul mînerului în jos, supapa (17) se închide, în același timp se deschide supapa de refulare (16). Astfel lichidul

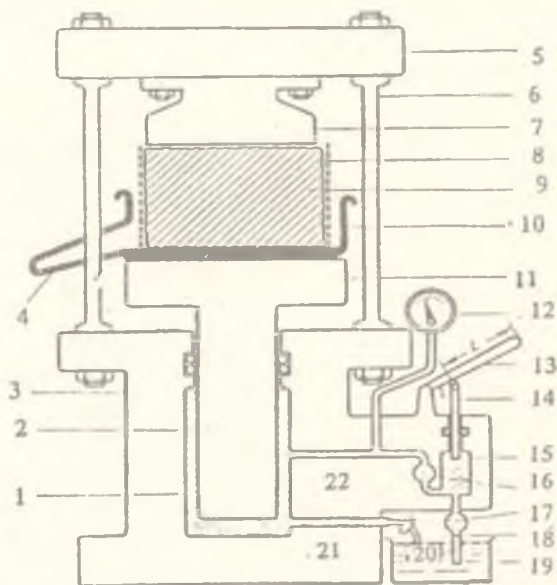


Fig. 36. Presă hidraulică. Lămurire în text

din cilindrul pistonului trece în cilindrul presei, ridicînd la o oarecare înălțime pistonul (2). Lucrînd cu mînerul (13), în cilindrul presei se poate presa atîta lichid, încît pistonul cu materialul aflat pe plită se va ridica pînă la suport și atunci începe presarea. Materialul de presat (9) se introduce într-un cilindru perforat (8), iar ultimul – pe taler (10) cu jgheab de scurgere (4). Cînd presarea a luat sfîrșit, se deschide supapa (20) și se scurge lichidul în bac (19). Pistonul presei sub greutatea sa se lasă în jos. Presele hidraulice sînt înzestrate cu supapă de siguranță, iar pentru a controla presiunea, ele sînt înzestrate cu manometre (12). Manometrele au o linie roșie, care indică presiunea maximă ce poate fi menținută în cilindrul presei.

Pentru a cîștiga în forță pistonul pompei se construiește cu un diametru cu mult mai mic decît cel al presei. Deoarece spațiile dintre cilindrii presei și ai pompei în timpul mișcării pistonului pompei în jos comunică între ele, atunci, conform legii lui Pascal (presa hidraulică este un caz practic de folosire a acestei legi), presiunea în cilindru este constantă. De aceea forțele care apasă asupra pistonului presei (P în kg) și a pistonului pompei (p în kg) sînt direct proporționale suprafețelor lor (S, s) ori diametrelor lor la pătrat (D, d în m).

$$P : p = S : s = \frac{n \cdot D^2}{4} : \frac{n \cdot d^2}{4} = D^2 : d^2,$$

$$\text{de unde: } P = p \frac{D^2}{d^2}.$$

Deci, cîștigul în forță este egal cu raportul dintre pătratele diametrelor pistoanelor presei și ale pompei. Dacă pistonul pompei se pune în mișcare manual, apoi pentru un cîștig mai mare în forță se folosește o pîrghie. În cazul dat cîștigul în forță este proporțional și față de raporturile dintre brațele pîrghiei:

$$P = p \frac{D^2 L^2}{d^2 l^2},$$

unde L – lungimea brațului mare al pîrghiei, m ; l – lungimea brațului mic, m .

Deoarece pierderile la fricțiune în presele hidraulice alcătuiesc circa 10-15% în lucrul efectuat, atunci efectiv forța de presiune se exprimă prin:

$$P = (0,85 \div 0,9) p \frac{D^2 L^2}{d^2 l^2}.$$

Din această relație se poate determina de asemenea mărimea forței p , necesară pentru a atinge presiunea dorită.

În presele mari hidraulice pistonul se pune în funcțiune cu ajutorul motorului electric. În calitate de lichide pentru umplerea cilindrilor se folosesc apa sau uleiurile minerale. Pentru ca suprafețele metalice să nu ruginească, apa se diluează cu emulsie, preparată din ulei mineral și săpun verde (de kaliu).

Produsul vegetal care se scurge prezintă o masă, pătrunsă pretutindeni de o mulțime de straturi mici de aer și capilare, prin care, fiind presat, se scurge extragentul menținut de drog. Funcția dintre diferiți factori, care acționează asupra vitezei de scurgere a extragentului prin presare, se determină prin ecuația lui Poiseuille:

$$V = \frac{\pi r^4 P}{8 \eta l},$$

unde V — viteza de scurgere a sucului, m^3/s ; P — presiunea, N/m^2 ; r — raza medie a capilarelor în produsul vegetal, m ; l — lungimea medie a capilarelor, m ; η — vîscozitatea absolută a lichidului, $N \cdot s/m^2$.

Din relație reiese că viteza de scurgere a lichidului este proporțională presiunii. Însă ridicarea bruscă a presiunii duce la turtirea materialului (presare) și micșorarea interspațiilor dintre capilare, prin care se scurge extragentul. Prin urmare, viteza de scurgere a lichidului se micșorează. De aceea presiunea la orice presă trebuie de ridicat treptat, după ce s-a scurs tot lichidul. Presiunea se regulează ușor la presele hidraulice, înzestrate cu manometru. Încălcarea regimului de exploatare scoate repede presele din funcțiune. Avînd în vedere că viteza de scurgere a lichidului este invers proporțională lungimii capilarelor, coșul încărcat cu produs vegetal nu trebuie să fie prea înalt. De asemenea trebuie de ținut minte că o dată cu micșorarea vîscozității lichidului, se mărește viteza de scurgere.

6.2. SEDIMENTAREA

Sedimentarea este metoda cea mai simplă de separare a lichidului de particulele solide suspendate în el. Amestecul de lichid și substanțe solide se toarnă în niște vase înalte și se lasă în repaus. Pe baza diferenței densității relative particulele solide treptat se lasă la fund, iar lichidul devine transparent. Procesul acesta decurge încet, cu toate acestea el se folosește pe larg la

limpezirea extractelor, la prepararea tincturilor și a altor extracte.

Sedimentarea particulelor suspendate în mediul lichid se supune legii lui Stokes:

$$V_s = \frac{d^2(\gamma_s - \gamma_l)g}{18\eta},$$

unde V_s – viteza de sedimentare a substanțelor solide, m/s; d – diametrul particulelor suspendate, m; γ_s – densitatea substanțelor solide, kg/m³; g – accelerația forței de gravitație, egală cu 9,81 m/s; η – viscozitatea absolută a mediului lichid, N · s/m².

Această ecuație dă posibilitate de a ne închipui cum acționează numai parametrii principali la viteza de sedimentare. Aici nu se ia în considerație așa factori cum sînt: coagularea, flocularea, fenomenele superficiale, de asemenea, schimbarea concentrației fazei solide în timpul sedimentării ei, pereții sedimentatorului etc. Însă, folosirea legii lui Stokes este mărginită prin mărimea limită de jos a particulelor, cînd dispersia lor atinge particulele coloidale, supuse mișcării browniene. Limita de sus a întrebunțării acestei legi depinde afît de mărimea și densitatea particulelor, cît și de proprietățile fizice ale mediului în care ele se suspendează. Mărimea particulelor solide suspendate este diferită. De aceea, după cum reiese din ecuație, mai înfii sedimentează particulele mai mari, apoi cele mai mici, ceea ce duce la prelungirea procesului de separare a particulelor.

Termenul sedimentării se poate scurta, mărind dimensiunile particulelor. După cerințele farmacopeii, sedimentarea se face la temperatura de 8°C, care sporește separarea impurităților (adică micșorează dizolvarea lor) și împiedică dezvoltarea activă a microorganismelor în lichidele apoase. Viteza de sedimentare a particulelor depinde, de asemenea, de calea care trebuie să fie parcursă de particule, adică de înălțimea vasului, denumit sedimentator. De cele mai multe ori sedimentatorul reprezintă un vas metalic, mai des confecționat din aluminiu, de formă cilindrică și volum diferit, cu un robinet, instalat ceva mai sus de fund, sau cu cîteva robinete, aflate la înălțimi diferite. În sedimentatoarele de prima construcție extracția străvezie sau soluția se scurge după depunerea deplină a particulelor solide prin robinet sau sifonare. Sedimentatoarele cu mai multe robinete dau posibilitate de a decanta lichidul în porții, după ce ele devin străvezii. Prin scurgerea lichidului aflat aproape de precipitat are loc o tulburare neînsemnată. De aceea separarea deplină a lichidului nu are loc. Pierderea lichidului va fi cu afît mai mică, cu cît mai îngust va fi sedimentatorul. Asemenea sedimentatoare lucrează încontinuu (fig. 37, a).

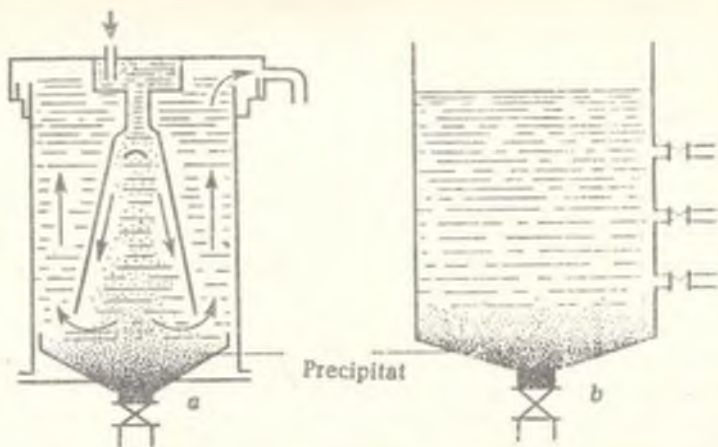


Fig. 37. Sedimentatoare încontinuu (a) și semicontinuu (b)

În fig. 37, b este reprezentată schema sedimentatorului care lucrează semicontinuu. După cum se vede din schemă, fundul amintește un con pentru a ușura, dacă e necesar, eliminarea precipitatului depus pe fundul lui în timpul lucrului aflat sub greutatea hidrostatică a stratului de lichid. Suspensia ce trebuie separată se toarnă din printr-o pîlnie montată în capacul sedimentatorului, care mai apoi, după ce se îngustează brusc, trece aproape pînă la fundul sedimentatorului într-un con, care în partea inferioară ocupă $\frac{2}{3}$ din diametrul sedimentatorului. Acest con ferește lichidul, care se toarnă în sedimentator, de a se amesteca turbulent cu cel din sedimentator. În afară de aceasta, cu cît lichidul turnat se lasă mai jos (densitatea lui este mai mare), cu afit viteza lui în partea inferioară se micșorează (viteza de scurgere este invers proporțională secțiunii conului). Substanța solidă se depune pe fund, iar lichidul curat (greutatea specifică mai mică) se ridică în sus. Cu cît lichidul transparent se ridică mai sus, viteza lui se micșorează și la scurgerea lui prin partea superioară a sedimentatorului devine egală cu viteza de turnare a suspensiei în sedimentator. Periodic, deci se scoate numai precipitatul de pe fund.

6.3. FILTRAREA

Filtrarea este operația de separare a unei faze lichide de o fază solidă dintr-un amestec eterogen solid-lichid (suspensie) prin reținerea particulelor

solide pe suprafața unui material filtrant, care permite numai trecerea fazei lichide. Lichidul care a trecut prin filtru se numește filtrat.

O particularitate a oricărui material filtrant este existența unor pori care străbat întreaga lui grosime și care permit trecerea lichidului, dar rețin particulele în suspensie care au dimensiuni mai mari decât secțiunea transversală a porilor în părțile lor cele mai înguste. În tot timpul filtrării filtrul trebuie să rămână nemodificat.

În general reținerea particulelor solide este rezultatul a două fenomene: strecurare și adsorbție.

Strecurarea este procesul mecanic care constă în reținerea pe rețeaua filtrului a particulelor cu dimensiuni mai mari decât porii filtrului. Prin acumularea particulelor solide pe materialul filtrant se poate forma după un anumit timp un strat care micșorează viteza de scurgere a lichidului filtrat.

Adsorbția este un fenomen fizic care se înfățișează uneori în procesul de filtrare. Astfel în canaliculele rețelei poroase sînt reținute particulele solide, a căror dimensiune este inferioară porilor filtrului.

Procesul de filtrare este influențat de o serie de factori: dimensiunile și forma particulelor, suprafața, grosimea, dimensiunea și forma porilor filtrului, diferența de presiune pe cele două fețe ale filtrului, vîscozitatea lichidului.

Natura fazei solide are un rol important, dar nu hotărîtor. Este necesar să se cunoască mărimea și proprietățile particulelor. Astfel, suspensiile formate din particule mai mari se filtrează mai repede. Cît privește forma particulelor, cele sferice se filtrează mai ușor decât cele aciculare sau discoidale, acestea din urmă pufînd încetini debitul de filtrare prin depunerea și acoperirea porilor filtrului. Particulele mici coloidale se filtrează de asemenea mai greu, ele favorizînd procese de obstruare a porilor, formarea de straturi impermeabile. Are loc și colmatarea — astuparea porilor filtrului datorită unor particule coloidale vîscoase și tixotrope aflate în lichidul filtrat.

Particulele care se lasă udate de lichid se vor separa mai greu decât cele hiofobe. În cazul particulelor hidrofile apar forțe înalte de atracțiune între particule și suprafața filtrantă. Particulele vor forma o masă continuă care va încetini sau chiar va opri filtrarea.

În cazul suspensiilor care conțin particule mai mari și mai mici (pînă la dimensiuni coloidale), acestea din urmă vor fi oprite în porii sinuoși ai filtrului, în timp ce particulele mai mari se vor depune pe suprafața filtrantă. Procesul de filtrare va încetini, dar nu se va opri datorită apariției de forțe electrostatice mai mari care vor activa procesul de adsorbție.

Dimensiunea medie și forma porilor filtrului depind de dimensiunile și forma elementelor din care este construit. Cu cât acestea vor fi mai mari, cu atât mai mare va fi dimensiunea medie a porilor, iar forma porilor va fi cu atât mai uniformă, cu cât forma elementelor este mai regulată.

În timpul filtrării poate avea loc o deformare și o deplasare a elementelor care compun filtrul, ceea ce duce la micșorarea și modificarea formei porilor (filtrarea prin șesuturi). Plăcile ceramice și pulberea de sticlă aglomerată sînt necompresibile. Calitatea filtrelor este determinată de doi factori importanți: porozitatea și debitul de filtrare.

Porozitatea unei suprafețe filtrante este reprezentată de diametrul mediu al secțiunii cilindrice a porilor și dă indicații aproximative asupra puterii de reținere a filtrului.

Dacă presupunem că mișcarea lichidului în porii filtrului este rectilinie și că lichidul trece printr-un număr mare de capilare rotunde cu aceeași secțiune și lungime, apoi dependența dintre diferiți factori de care depinde procesul filtrării, poate fi exprimată prin ecuația:

$$\frac{dV}{F d\tau} = \frac{\Delta P}{\eta(R_{sp} - R_{mf})},$$

unde $\frac{dV}{F d\tau}$ – viteza de filtrare, m/s; V – volumul filtratului, m³; F – suprafața de filtrare, m²; τ – timpul filtrării, s; ΔP – diferența de presiune, N/m²; η – vîscozitatea fazei lichide a suspensiei, N · s/m²; R_{sp} – rezistența stratului de precipitat, m⁻¹; R_{mf} – rezistența membranei filtrului, m⁻¹.

După cum se vede din relație, viteza de filtrare, în fiecare moment dat al fluxului laminar, este direct proporțională decăderii presiunii și invers proporțională vîscozității lichidului, cît și rezistenței hidraulice a precipitatului și a membranei filtrante.

Astfel viteza de filtrare (cantitatea de filtrat de pe o unitate de suprafață) este direct proporțională diferenței de presiuni și invers proporțională rezistenței precipitatului. Diferența de presiuni este forța motrice a filtrării. Ea impune lichidul să treacă prin porii precipitatului.

Practic diferența necesară de presiune se atinge prin: mărirea coloanei lichidului de filtrat; mărirea presiunii deasupra filtrului; crearea vidului sub filtru.

Filtre care lucrează pe baza presiunii hidrostatice a coloanei lichidului de filtrat.

Dintre filtrele care lucrează pe baza coloanei lichidului de filtrat fac parte filtrul-sac (gluga lui Hipocrat) și sedimentatorul. Ultimul are un pseudofund pe care se așterne materialul de filtrat. Lichidul filtrat se scoate din partea inferioară a sedimentatorului printr-un ștuț montat în fundul acestuia.

6.3.1. Filtru cu vid

Filtrul Nutsche (fig. 38) reprezintă un cilindru gros confecționat din ceramică, metal ori plastic separat de o barieră perforată (2) în două părți: cea de sus se umple cu lichidul de filtrat, în cea de jos se scurge filtratul. Pentru a crea vidul necesar în rezervor se află un niplu (5) care se unește cu linia de vid a pompei prin intermediul rezervorului. În partea de jos rezervorul are un robinet (1), prin care se scoate filtratul. În calitate de material filtrant în filtrul Nutsche se folosește de obicei țesătură care se așterne pe bariera perforată în stare umedă. Aceste filtre sînt convenabile în acele cazuri, cînd trebuie de obținut precipitate, spălate de impurități. Lichidele care conțin mucilagii prin filtrul Nutsche se filtrează foarte greu. De asemenea nu se recomandă de filtrat extractele care conțin eter sau alcool, deoarece eterul și alcoolul în vid se volatilizează puternic și vaporii lor se vor aspira cu pompa și se vor arunca în aer.

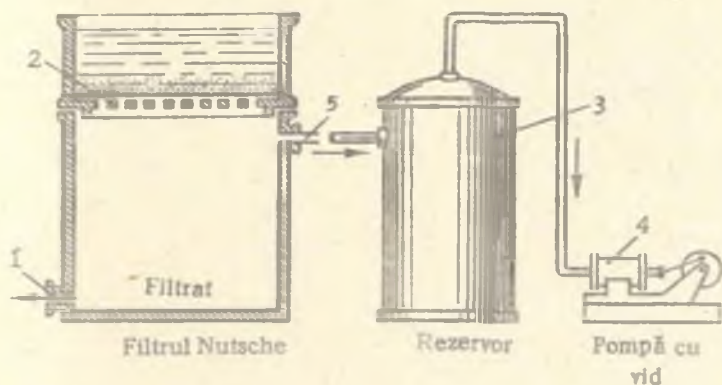


Fig. 38. Filtrul Nutsche (instalație)

6.3.2. Filtre care lucrează sub presiune

Filtrul de presiune (fig. 39). Partea superioară a filtrului este închisă astfel în ea se poate crea presiunea necesară pentru intensificarea filtrării. Partea inferioară a filtrului de presiune este neetanșată. Presiunea de dinafară se creează cu ajutorul aerului comprimat. Filtrul de presiune se folosește în cazurile cînd se lucrează cu substanțe volatile: alcool, eter și alți solvenți organici, cu temperatura de fierbere joasă. Prin filtrul de presiune se filtrează lichide vîscoase.

Filtrul-presă (fig. 40) – aparat cu o suprafață foarte mare de filtrare, datorită acesteia el are o productivitate înaltă.

Filtrul-presă dă posibilitate de a primi nu numai lichide bine limpezite, dar și precipitate bine spălate. Ele (fig. 41) sînt construite dintr-un șir de rame goale din fontă care se rînduiesc peste una cu plăci riflate, montate din ambele părți cu canele speciale. Dimensiunile plăcilor și ramelor sînt de la 800 x 800 pînă la 1000 x 1000 mm. Ramele și plăcile sînt asigurate în părți cu mînere pe care se sprijină și sînt atîrnate pe două tije de ghidare a suportului. Ramele și plăcile se strîng compact între ele și ultima placă, numită capul filtrului-presă, se strînge forțat cu ajutorul șurubului suportului înzestrat cu volan sau pîrghie. Filtrul-presă modern este înzestrat cu o bridă hidraulică. Plăcile, înainte de a fi strînse, se acoperă din ambele părți cu material filtrant – belting. Astfel în interiorul ramelor se formează goluri separate pe ambele

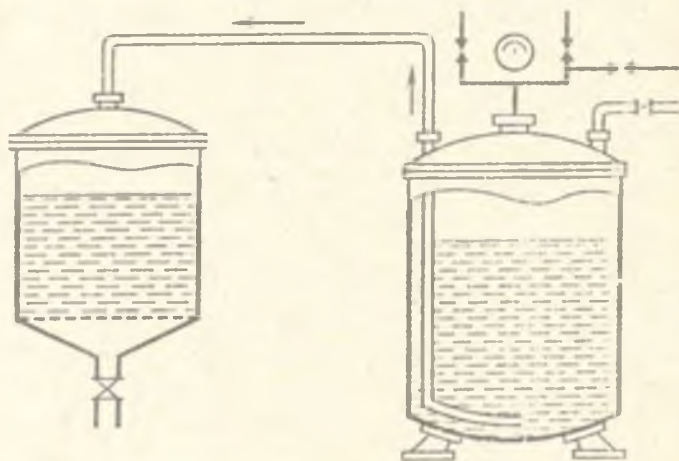


Fig. 39. Schema instalației de filtrare prin filtru de presiune

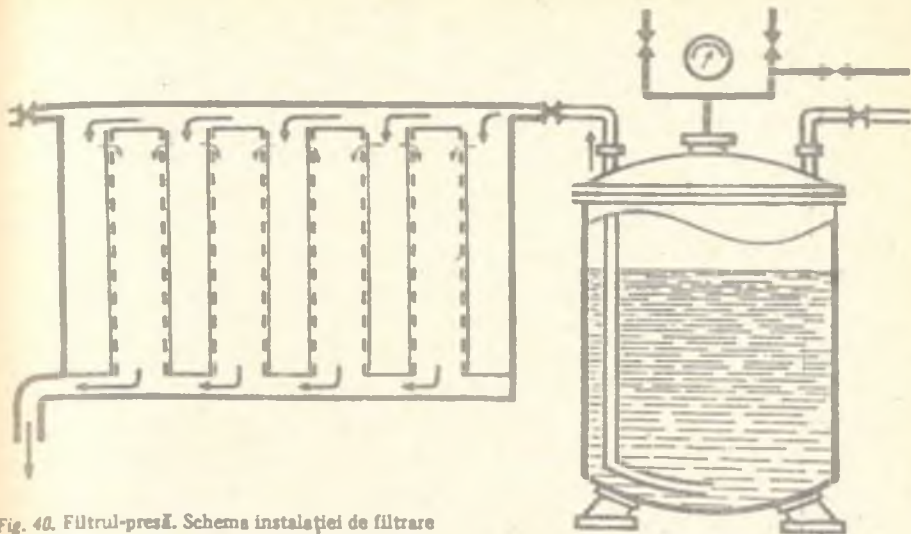


Fig. 40. Filtrul-presă. Schema instalației de filtrare

părți ale plăcilor riflalte cu niște șervețele. Placa însă formează un fel de fund, care separă două planuri. În pereții plăcilor și ramei există niște orificii de cuplare; strângând plăcile și ramele în sistem, din orificiile date se formează canale de legătură. Fiecare canal are linia sa. Prin unul (cel inferior) în filtrul-presă nimerește lichidul de filtrare. Acest canal prin trecere se unește cu golul ramei. Deci lichidul filtrant nimerește în golul ramei și în urma alimentării prin presiune se filtrează prin șervețelele strânse între rame și plăci. Precipitatul rămâne în golul ramei, iar filtratul nimerește în orificiile dintre șervețele și plăci. Aici prin jgheaburi se scurge în jos și prin țeava cu robinet nimerește în rezervorul general. Precipitatul treptat umple toate ramele, se înfundă și începe a opune o rezistență din ce în ce mai mare filtrării. În sfârșit, pompa, care alimentează filtrul-presă cu

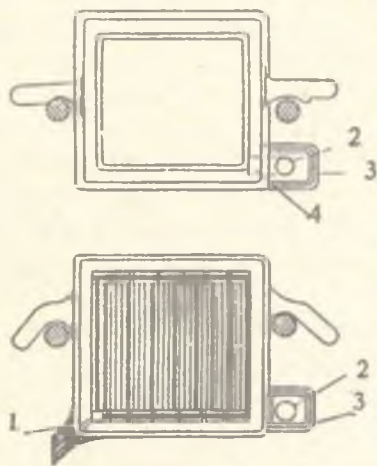


Fig. 41. Rama (sus) și placa (jos): 1 — tub de scurgere din cavitatea țevii; 2 — orificiile canalelor; 3 — proeminență; 4 — trecerea în golul ramei

lichid, nu mai poate depăși rezistența precipitatului și din robinet se oprește scurgerea filtratului; robinetele se închid pe rând. Când filtrarea s-a terminat și trebuie de spălat precipitatul cules în golurile ramelor, în alt canal (superior) se introduce lichidul de spălat. Acest canal comunică cu orificiile dintre șervețele și plăci prin niște fisuri, aflate în plăci (peste una). Deoarece și lichidul cu care se spală precipitatul se introduce sub presiune, el trece prin șervețel în golul ramei, spală precipitatul și se scurge prin jgheaburile plăcii din partea opusă, de unde prin robinet se scoate în rezervorul principal. Spălând precipitatul, robinetele se deschid peste unul. În caz de necesitate, înainte de a descărca precipitatul în filtrul-presă se suflă aer comprimat pentru a evacua tot lichidul, rămas în canalele filtrului, în capilarele precipitatului.

Există filtre-presă cu numai un singur canal de comunicare care se folosește la început pentru introducerea lichidului ce trebuie filtrat, apoi pentru eliminarea spălăturilor. Cu alte cuvinte, spălatul se face în aceeași direcție ca și filtrarea. Sînt construcții de filtre-presă la care ambele canale (de filtrat și spălare) trec prin pereții de sus ai ramelor și plăcilor. Numărul de rame se alege în dependență de randamentul cerut și cantitatea de precipitat, în limitele de la 10 pînă la 60. Filtrarea se face sub o presiune mare, uneori de pînă la 12 atmosfere. Lichidul filtrant și apa pentru spălat se alimentează cu ajutorul pompei în racord la capul imobil al filtrului-presă, de unde nimerește mai departe în canal.

Ca material filtrant pentru diferite construcții de filtre, întrebuințate în industria farmaceutică, se folosește hîrtia, vata, țesăturile (tifonul, flanela, pînza, pîsla, țesut special de filtrat – belting), azbestul, plitele poroase din sticlă și ceramică, rețeaua densă metalică și alte materiale.

6.4. CENTRIFUGAREA

Centrifugarea ca operație tehnologică reprezintă procesul de decantare sau filtrare în câmpul forțelor centripete. Forțele centripete dezvoltate prin centrifugare acționează asupra fazelor ce trebuie să fie separate cu un efort mult mai mare decît forța de gravitație ori presiunea. De aceea centrifugarea este un proces cu mult mai eficace.

Mărimea forței centripete C , care acționează asupra corpului rotitor cu masa M , se poate determina astfel:

$$C = \frac{Mv^2}{r} = \frac{Gv^2}{g \cdot r},$$

unde v – viteza de rotație circumferințială, m/s; G – masa corpului care se rotește, kg; r – raza de rotație, m; g – accelerația căderii libere (9,81 m/s²).

Înlocuind în această expresie mărimea vitezei de rotație

$$v = \frac{2\pi rn}{60},$$

unde n – numărul rotațiilor pe minut, obținem altă expresie a forței centripete:

$$C = \frac{G}{gr} \left(\frac{2\pi rn}{60} \right)^2 = \frac{G \pi^2 rn^2}{g 900},$$

ori, înlocuind cu d – diametrul și simplificând π^2 și g , obținem

$$C = \frac{G \pi^2 dn^2}{g 1800} \approx \frac{G dn^2}{1800}.$$

Deci, forța centripetă este direct proporțională atât diametrului, cât și numărului rotațiilor tamburului, însă ea poate fi majorată ușor măbind numărul de rotații (la pătrat), și nu măbind diametrul tamburului. Numărul de rotații ale centrifugei are o însemnătate foarte mare. Rotindu-se încet, forța centripetă va fi neînsemnată și centrifuga nu-și va îndeplini funcția. Rotindu-se foarte repede, pereții tamburului pot să nu reziste efortului de rupere și poate avea loc accidentul. Explozând centrifuga, trebuie de ținut minte, că inițial, cînd tamburul începe să se rotească, precipitatul nu se depune uniform pe pereții tamburului. Ca rezultat tamburul începe să "bată" și acționează rău trăinicia suportului. Pentru a ușura izbitorile și loviturile, centrifugele se înzestreză cu amortizoare de gumă. Cu același scop, centrifugele se dotează cu frîne, care permit după deconectarea motorului electric oprirea lină și relativ repede a tamburului. De asemenea, construind centrifuga, tamburul trebuie să fie bine echilibrat (centrul de greutate al tamburului și axul trebuie să corespundă cu osia de rotație).

Pornind centrifuga să lucreze, evidențiem: perioada de pornire și avînt pînă la numărul necesar de rotații; perioada de rotație cu viteza continuă necesară; perioada de deconectare a motorului, frînării și opririi depline a centrifugei. Perioada de pornire este cea mai grea pentru motor, deoarece el trebuie să depășească inerția tamburului, inerția lichidului față de aer. Din această cauză puterea centrifugei totdeauna se calculează pentru perioada de pornire. Puterea de lucru este, de obicei, de 2-3 ori mai mică decît la pornire.

În dependență de factorul de separare, centrifugele se clasifică în două

grupe: obișnuite și ultracentrifuge. Factorul de separare se exprimă prin relația:

$$F_s = \frac{W^2 \cdot R}{g},$$

unde F_s – factorul separării; W – viteza unghiului de rotație a rotorului centrifugei, 1/s; R – raza rotorului centrifugei, m; g – accelerația căderii libere, m/s².

Dacă factorul separării este de pînă la 3 500 turații/min., acestea sînt centrifuge obișnuite, dacă însă $F_s > 3 500$ – ultracentrifuge.

6.4.1. Decantarea centrifugă

Concomitent sedimentării, separarea fazelor în cazul dat se face fără material filtrant. Datorită forței centripete mari, particulele solide se abat spre pereți, iar lichidul aflat mai aproape de centru se limpezește și se scoate din tambur (tobă) (fig. 42).

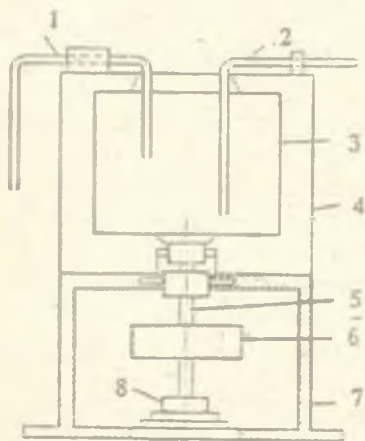


Fig. 42. Centrifugă de decantare: 1 – sifon; 2 – țeavă de alimentare; 3 – tobă (tambur); 4 – carcasă; 5 – arbore; 6 – roată de transmisie; 7 – crăpătura arborelui; 8 – suport

Centrifuga se oprește atunci cînd stratul de precipitat va fi aflat de gros, încît va ajunge la sifon și lichidul va începe a se scurge tulbure.

Există și alte construcții de centrifuge de decantare, în care lichidul transparent se revărsă pe deasupra tamburului în spațiul dintre carcasă și tobă, apoi se scoate printr-un ștuț. Suspensia ce trebuie centrifugată se alimentează printr-o țeavă specială. După ce se grămădește precipitat destul pe pereții interiori ai tamburului, centrifuga se oprește și precipitatul se descarcă printr-o țeavă specială, ridicînd în cazul dat conul de închidere. Centrifugele de decantare se folosesc în acele cazuri, cînd particulele suspendate se

filtrează rău sau sînt aflat de mici, că nu se rețin pe țesăturile filtrante. Viteza de rotație a centrifugelor obișnuite este de 1000-1200 turații/min.

Tot din grupa centrifugelor de decantare fac parte și ultracentrifugele, care au o viteză de rotație mai mare de 5000 turații/min. Printre ele cunoaștem separatoare de lichide cu tambure relativ nu prea înalte, care lucrează cu o viteză de rotație de circa 10 000 turații/min., și supercentrifuge tubulare, cu tambure în formă de tub, care lucrează cu o viteză de rotație de 15 000-25 000 turații/min. Ca exemplu de ultracentrifuge servesc separatoarele de lapte. Separatoarele tubulare se folosesc pe larg la separarea (distrugerea) emulsiilor și de asemenea la limpezirea suspensiilor fine.

Schema unei astfel de supercentrifugă este prezentată în fig. 43.

Lichidul pătrunde în tambur de jos prin țeava de alimentare și buclă. În urma vitezei mari de rotație, se dezvoltă o forță centripetă extraordinar de mare. Ca rezultat emulsia care se mișcă în sus se separă în straturi după densitățile corespunzătoare ale lichidelor, sau dacă aceasta a fost o suspensie fină, se separă particulele fine care se lipesc strâns de peretele tubular al tamburului. În capacul tamburului se află două găuri aranjate astfel încât prin cea de jos va ieși lichidul mai greu, iar prin cea de sus – cel mai ușor.

6.4.2. Filtrarea centrifugă

Se deosebește de filtrarea obișnuită prin aceea că mișcarea fiecărei particule solide este funcția forței centripete.

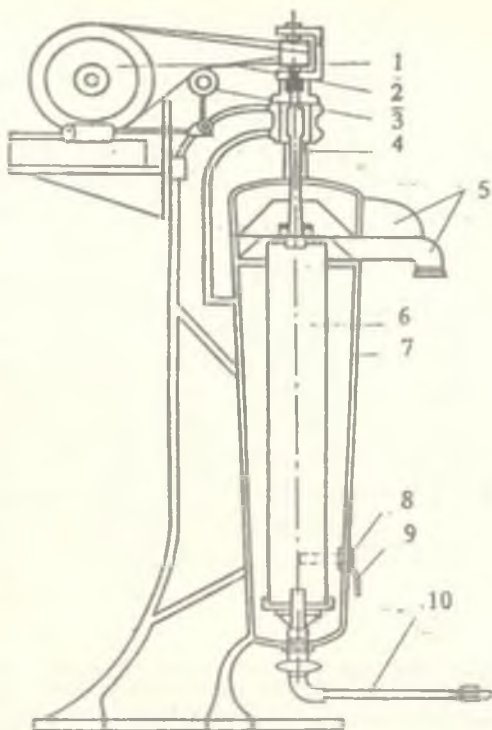


Fig. 43. Supercentrifuga: 1 – motor electric; 2 – curea; 3 – tirant (ancoră); 4 – ax principal; 5 – țeavă de evacuare; 6 – rotor; 7 – carcasă; 8 – frână; 9 – buclă; 10 – țeavă de alimentare

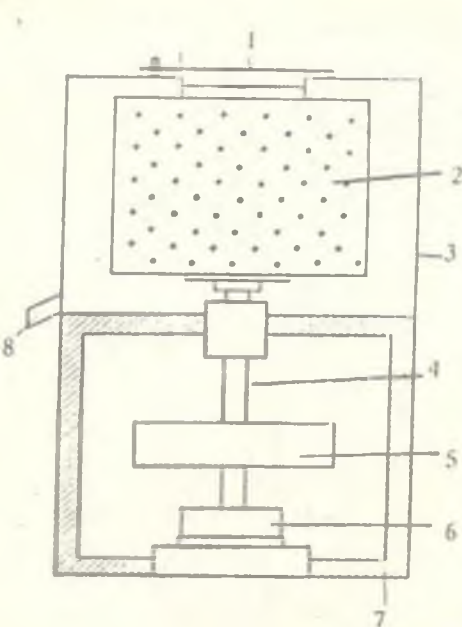


Fig. 44. Centrifugă de filtrare: 1 — capac; 2 — tambur perforat; 3 — carcasă; 4 — ax; 5 — roată de transmisie; 6 — crapodină; 7 — suport; 8 — jgheab

: 260 mm și 1200 turații/min. Numărul de rotații ale tamburului se micșorează o dată cu mărirea diametrului lui.

Capitolul 7

PROCESE DE CĂLDURĂ. ÎNCĂLZIREA ȘI RĂCIREA. EVAPORAREA. USCAREA

Se numesc procese de căldură acele procese tehnologice, care au loc în condițiile de admisie sau remisie a căldurii. Dintre procesele de căldură fac parte încălzirea, răcirea, condensarea, vaporizarea etc. Cazul particular al vaporizării este evaporarea. La procesele de căldură iau parte totdeauna nu mai puțin de două medii, cu temperaturi diferite. Schimbul de căldură poate avea loc de sine stătător numai în cazul de decădere a temperaturilor, deci de la

Filtrarea centrifugă se face în centrifuge de filtrare (fig. 44) care sînt alcătuite dintr-un tambur perforat, montat pe un ax, suprafața interioară a căruia este acoperită cu țesătură de filtrat. În partea exterioară tamburul este înconjurat de o carcasă puternică. Filtratul, care a trecut din tambur în carcasă, se scurge afară prin jgheab. Cînd filtrarea s-a terminat, din jgheab nu se mai scurge lichid. Pentru o deshidratare maximală a precipitatului centrifuga se mai învîrtește un timp oarecare la viteza maximală, apoi se oprește. După aceasta tamburul se curăță de precipitat, țesutul prin care s-a filtrat se spală, ciclul se repetă. În condiții de uzină sînt comode centrifugele medii, cu dimensiuni $D : H = 400 :$

un mediu cu o temperatură mai ridicată la altul cu temperatură mai joasă. Mediul cu temperatura mai ridicată se numește schimbător de căldură fierbinte, iar mediul cu temperatura mai joasă — schimbător de căldură rece.

Se numește schimb de căldură procesul de răspîndire a căldurii dintr-un spațiu în altul. Schimbul de căldură dintr-o parte a spațiului în alta poate fi efectuat pe diferite căi: prin conductibilitate termică, convecție și radiație.

7.1. ÎNCĂLZIREA

Încălzirea este un proces zilnic în tehnologia medicamentelor și a preparatelor galenice. Ca surse directe de căldură servesc gazele de fum și energia electrică. Cu ajutorul acestor surse se obțin agenții termici: apa fierbinte, aburii, uleiurile minerale și o grupă specială de agenți termici.

Cu gaze de fum se încălzesc cazanele cu abur, care produc vapori de apă și apă fierbinte. În cazuri diferite cu acest scop se folosește curentul electric. În industria farmaceutică principalul agent termic sînt vaporii de apă.

7.1.1. Vaporii de apă

Vaporii de apă se produc în cazanele cu abur, instalate în încăperi speciale numite cazangerii. Vaporii din cazangerie prin conducta de abur se transmit în secțiunile întreprinderilor. Cazanele cu abur moderne se clasează: după construcție — cazane ignitubulare (cu țevi de fum) și acvatubulare (cu țevi de apă); după aranjarea suprafețelor termice în spațiu — cazane orizontale și verticale; după circulația apei în cazan — cazane cu circulație naturală și forțată a apei; după presiunea aburilor — cazane de presiune joasă — pînă la $14,7 \cdot 10^4 - 15,7 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (15 — 16 atm.*), cazane de presiune medie — pînă la $29,4 \cdot 10^4 - 34,3 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (30 — 35 atm.) și de presiune înaltă — pînă la $765,2 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (180 atm.); după randament — cazane cu productivitate mare și redusă. Prin randamentul de vapori se subînțelege cantitatea sumară de aburi în tone, produsă de cazan pe oră. Cazanele cu abur produc aburi saturați, adică aburi care au o tensiune maximală, la presiunea și temperatura dată.

* 1 atm. = $98066,5 \text{ N/m}^2$.

Starea aburului saturat corespunde unui așa proces de vaporizare, cînd în spațiul de vapori se află o cantitate maximală de molecule. Aburul saturat poate fi umed și uscat.

Abur umed saturat se numește acel abur, care se obține în cazul vaporizării incomplete și e alcătuit din amestec de aburi cu picături de apă: temperatura aburului umed saturat este echivalentă cu temperatura apei de fierbere

Abur uscat saturat se numește acel abur, care se obține în cazul vaporizării depline. Temperatura lui de asemenea este echivalentă cu cea a apei fierbinți. Aburul uscat se caracterizează printr-o stare instabilă — el se transformă sau în cel umed saturat (la răcire), sau în cel supraîncălzit (la încălzire). Presiunea aburului supraîncălzit nu se schimbă în dependență de gradul supraîncălzirii. Astfel, aburul se numește supraîncălzit cînd are o temperatură mai ridicată decît aburul saturat de aceeași presiune. Aburul supraîncălzit, mișcîndu-se prin conductă, nu se condensează, se micșorează doar temperatura lui.

Transformarea apei în abur la temperatura de fierbere este legată cu pierderea unei cantități oarecare de căldură, care nu este fixată de termometru. Căldura care se pierde la transformarea apei în abur, se numește căldură latentă de vaporizare. Căldura totală de vaporizare este alcătuită din cantitatea de căldură, pierdută pentru încălzirea apei pînă la fierbere (entalpia apei) și din căldura lentă de vaporizare. Căldura totală, consumată la vaporizare, corespunde entalpiei aburilor. Astfel, entalpia (sau conținutul de căldură) aburilor este cantitatea de căldură în kilocalorii sau joule* pe care o conține 1 kg de aburi.

Entalpia aburilor se află în dependență de presiune, mărindu-se o dată cu ridicarea ei. Fiecare formă de abur are formula ei:

1) uscat $i^d = Ct + r \text{ kcal/kg; } 1 \times 100 + 539; r \times 100^\circ\text{C} = 539$

2) umed $i'' = Ct + rx \text{ kcal/kg; } 0,46 \times 100 + 595 = 641$
 $r \text{ } 0^\circ\text{C} = 595; \text{ unde } x < 1$

3) supraîncălzit

$i''' = Ct + r + 0,46 (t_n - t) \text{ kcal/kg;}$
 $641 + 0,46 (t_n - t);$

aici C — căldura specifică; t — temperatura aburului "uscat" (100°), supraîncălzit (120°); r — căldura latentă de vaporizare, $\text{k} \cdot \text{J/kg}$; $x = < 1$; $t_n - t$ —

* 1 kcal = 4186,8 J.

diferența de temperaturi între aburul supraîncălzit și cel uscat; 0,46 – căldura specifică a aburilor.

Cînd se folosesc aburii ce se condensează, căldura eliminată este echivalentă căldurii latente de vaporizare. Căldura de vaporizare latentă astfel scade puțin (tab. 3).

Tabelul 3

Unii parametri ai aburului saturat

Presiunea aburului, kg/cm ²	Temperatura aburului, °C	Entalpia apei	Căldura latentă de vaporizare	Entalpia aburului
		kJ/kg		
1,0	99,09	99,12	539,4	638,5
2,0	119,62	119,87	525,9	645,8
3,0	132,88	133,4	516,9	650,3
4,0	142,92	143,6	509,8	653,4
5,0	151,11	152,1	503,7	655,8
6,0	158,08	159,3	498,5	657,8
7,0	164,17	165,6	493,8	659,4

Transportînd aburul la locul de lucru prin conducte din țevi metalice, din cauza pierderii de căldură, aburul saturat se condensează, iar la aburul supraîncălzit căldura scade puțin. Pierdere de căldură se poate micșora esențial prin izolarea țevelor, folosind pentru acest lucru azbestul, pluta, vata de sticlă și alte materiale. Cu toate acestea chiar și în conductele izolate bine poate avea loc condensarea vaporilor. De aceea în locurile unde se strînge condensatul, se instalează separatoare, numite evacocondensatoare pentru eliminarea automată a lichidului. Construcția evacocondensatorului care lucrează pe principiul flectorului, de forma paharului, este demonstrată în fig. 45.

Apa fierbinte ce nimerește în evacocondensator umple spațiul din jurul flotorului și îl ridică în sus. Ca rezultat tija cu apă fixată cu flotorul închide orificiul în capacul evacocondensatorului. Apoi apa atinge nivelul marginii flotorului și se varsă înăuntru. Mai departe flotorul sub greutatea lichidului aflat în el se lasă în jos, deschizînd astfel orificiul superior. Aceasta este îndeajuns ca apa sub presiunea aburului să fie evacuată în afară prin țeava din jurul tijei în canalul de evacuare. Apoi flotorul se ridică în sus și supapa închide orificiul pînă flotorul din nou va fi plin cu apă. Există și alte construcții de evacocondensatoare.

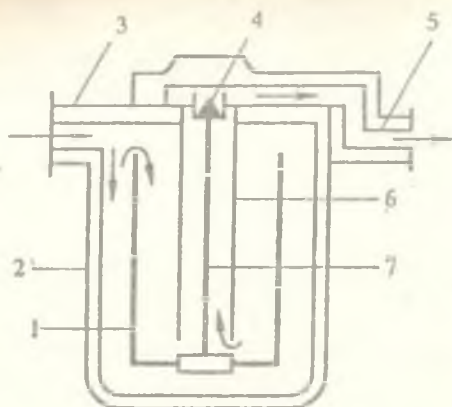


Fig. 45. Evacocondensator cu flotor deschis și acțiune continuă: 1 – flotor; 2 – corp; 3 – șteuț pentru aburi; 4 – supapă; 5 – șteuț pentru evacuarea condensatului; 6 – țevă; 7 – tijă

conduce, ci și pentru reducerea lui, adică transformarea aburului cu presiune ridicată în abur cu presiune scăzută. Aceasta are loc în acele cazuri când conducta de aburi alimentează un aparat sau un sistem de aparate, care nu cer o presiune atât de înaltă, sub care se află aburii în colector.

Ventilele de reducere lucrează pe principiul de evacuare a aburilor prin niște orificii înguste cu o dilatare bruscă de mai departe. Astfel se micșorează presiunea aburului și, corespunzător, și temperatura lui. Îndeplinind lucrul și cedînd o parte de căldură, aburul nu se elimină în atmosferă, ci nimereste în linia secundară (fig. 46). Prin aceasta, aburii de emisiune nimeresc în evaco-

2

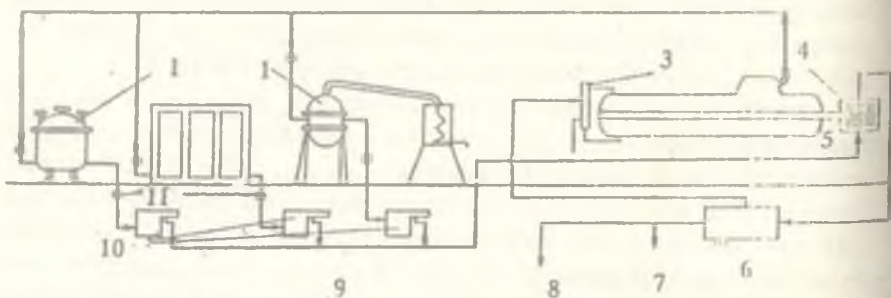


Fig. 46. Schema liniei secundare: 1 – aparate; 2 – abur suprasaturat; 3 – injector; 4 – economizator; 5 – cazan cu aburi; 6 – colector; 7 – spre duș; 8 – la spălarea vaselor; 9 – condensat; 10 – evacocondensatori; 11 – abur de emisiune

condensatoare, cu care sînt înzestrate aparatele sau grupul de aparate. Condensatorul format se colectează într-o conductă generală, prin care se scurge liber în bacul de condensare situat în cazangerie mai jos de podea, de unde cu ajutorul injectorului, după purificare, nîmerește în cazanul cu aburi. În acele cazuri cînd pentru alimentarea cazanului este prea mult condensat, el se folosește pentru spălarea vaselor, pentru duș și în alte scopuri.

7.1.2. Metodele de încălzire cu vapori

Încălzirea cu abur "direct". Prin metoda dată se subînțelege încălzirea cu aburi introduși direct în lichidul care se încălzește. Aburii de încălzire se condensează și redau căldura lichidului, condensatul obținut se amestecă cu lichidul. Încălzirea cu abur "direct" deseori se combină cu amestecarea lichidului. În cazul dat aburii se introduc prin barbotori. Încălzirea cu abur "direct" se folosește în acele cazuri cînd diluarea lichidelor cu apă nu are mare însemnătate.

Cantitatea de abur direct consumată la încălzirea lichidului se calculează după următoarea ecuație:

$$D_{\text{direct}} = \frac{W(t - t_0) + q}{i - t}.$$

Încălzirea cu abur "indirect". În cazul dat lichidul se încălzește cu abur prin perețele despărțitor în aparate cu "manta", serpentine și de alte construcții. Aburii de încălzire se condensează complet, se elimină din aparate sub formă de condensat cu ajutorul evacocondensatorului. Temperatura condensatorului este egală aproape exact cu temperatura aburului saturat de încălzire. Încălzirea cu abur "indirect" se folosește în acele cazuri, cînd lichidul nu poate fi diluat sau cînd între ele nu poate fi contact. Cantitatea de abur "indirect" consumat la încălzire de asemenea reiese din ecuația bilanșului de căldură:

$$D_{\text{indirect}} = \frac{G(t - t_0) + q}{i - Q}; \quad D_{\text{indirect}} > D_{\text{direct}},$$

unde D – cantitatea aburului consumat, kg; W – căldura specifică a lichidului, kJ/kg°C; G – cantitatea de lichid ce se încălzește, kg; t – temperatura lichidului după încălzire, °C; t_0 – temperatura lichidului pînă la încălzire, °C; q – temperatura iradiată, °C; i – entalpia aburului (căldura totală), kJ/kg; Q – entalpia condensatului, kJ/kg.

7.1.3. Schimbătorii de căldură

Schimbători de căldură se numesc așa instalații în care o substanță (mediu) cedează căldura sa la altă substanță (mediu). În majoritatea cazurilor ambele substanțe sînt despărțite între ele de un perete, numit suprafață de căldură, alcătuit din țevi (sau perete plat). Una dintre substanțe se mișcă prin țevi, iar alta spală țevile pe dinafară.

Schimbătorii de căldură reprezintă diferiți încălzitori, aparate sub vid, condensatori și altă aparatură, menită pentru a efectua procesele de căldură.

7.1.4. Tipuri de schimbători de căldură

Schimbători de căldură tubulari. Unul dintre cei mai simpli schimbători de căldură de acest tip este prezentat în fig. 47, a.

El este alcătuit dintr-un tub cilindric (5), două grătare perforate (4) și un fascicul de țevi (6). În tub cu ajutorul flanșelor (bridelor) sînt unite fundurile (9) cu șuruburi (8). Etanșarea se face cu ajutorul garniturii (11). Curentul lichidului care încălzește (I) se introduce prin ștuțul inferior (10) și se elimină prin ștuțul superior (3). Curentul lichidului ce se încălzește (II) se introduce în ștuțul superior colateral (2) în spațiul dintre țevi, le spală pe dinafară și se scoate prin ștuțul colateral inferior (7). Schimbătorul de căldură este instalat pe un suport (1). Cel mai des sînt răspîndiți acești schimbători de căldură; aici se formează suprafețe mari de schimb de căldură, sînt simpli în construcție și trainici în exploatație. Schimbătorii de căldură pot fi cu circulație directă și în contracurent.

Schimbători de căldură "țevă în țevă". Reprezintă o baterie din două sau mai multe elemente de schimbători de căldură, aranjați unul sub altul (fig. 47, b). Fiecare element este alcătuit din țeava internă (1) acoperită cu altă țevă (2). Țevile interne sînt unite între ele cu coturi (3), iar țevile externe – cu ștuțuri (4). Lichidul care încălzește (I) circulă prin țevile externe, iar cel ce se încălzește (II) – prin țevile interne direct sau în contracurent. Factorul principal care determină lucrul schimbătorilor de căldură cu țevi este viteza de mișcare a agentului termic. La mărirea vitezei de circulație crește intensitatea schimbului de căldură, dar se mărește rezistența hidraulică. Viteza optimă pentru lichide se află în limitele 0,1-0,2 m/s.

Schimbători de căldură cu serpentină. Mediul care încălzește (lichid, abur) se alimentează într-o serpentină, sudată la capete în corpul aparatului

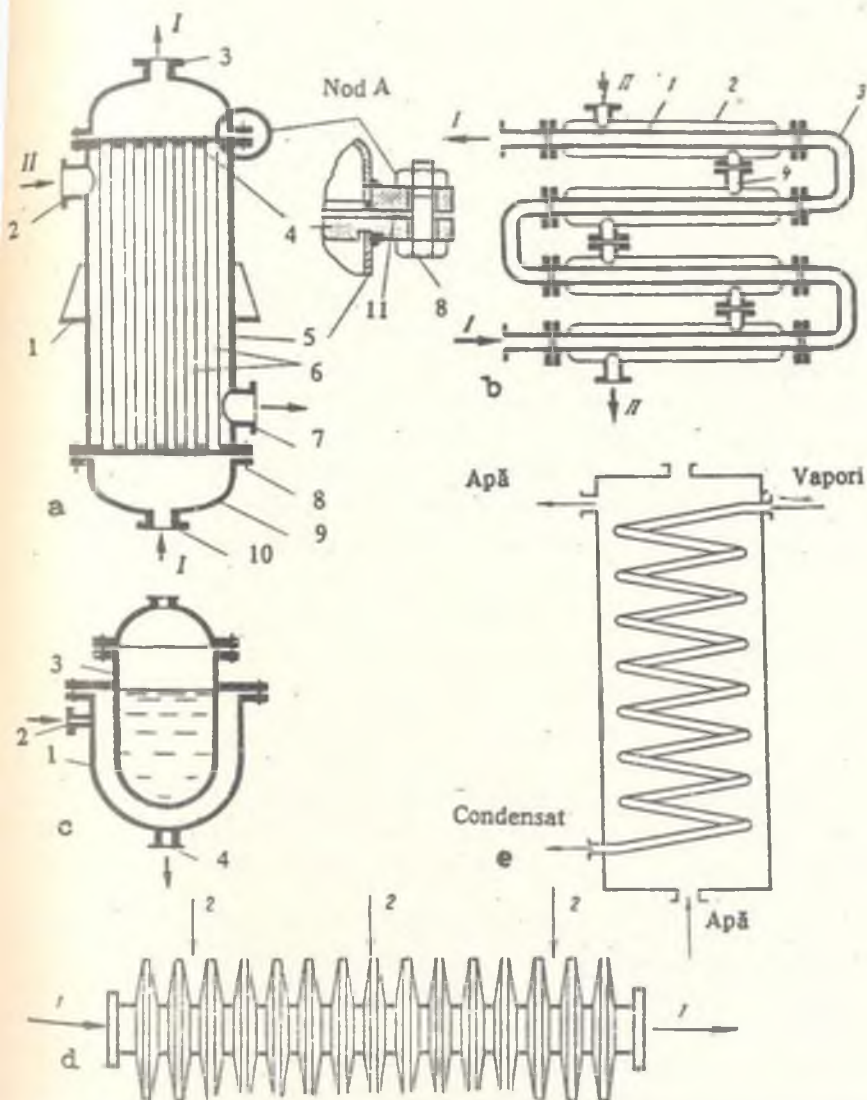


Fig. 47. Tipuri de schimbători de căldură: a — schimbător de căldură tubular vertical cu grătare tubulare fixe; b — schimbător de căldură tip "țevă în țevă"; c — aparat cu manta; d — țevă cu muchii; e — schimbător de căldură cu serpentină: 1 — agent de căldură; 2 — aer. Lămurire în text

sau turnată în pereții lui. În industria farmaceutică se folosesc schimbători de căldură cu serpentină submersibilă (fig. 47, e), în care circulă aburi ai unui lichid, care se răcesc cu apă rece ce spală serpentina. Serpentinele au o rezistență mare hidraulică, de aceea viteza agenților termici în ele este mai joasă decât în schimbătorii de căldură cu țevi drepte și nu depășesc de obicei 1 cm/s. Dintre neajunsurile lor e de menționat curățirea grea a serpentinelor.

Mantaua (cămașa) de abur. Pereții dubli sau cămașa sînt folosiți pe larg pentru încălzirea multor aparate (de evaporare, de reacție). Schema instalațiilor schimbătorilor de căldură de așa tip este prezentată în fig. 47, c. Mantaua (1) este întărită (sudată) pe suprafața exterioară a corpului aparatului (3). În spațiul format închis etanș prin ștuful 2 se alimentează aburi. Prin ștuful 4 se scoate condensatul. Înălțimea cămășii trebuie să fie ceva mai sus de nivelul lichidului în aparat. De obicei cămășile se întrebuițează pentru încălzirea cu vaporii la presiunea de pînă la 5 atmosfere ($4,90 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$). Presiunile mai mari cer pereți groși și pentru manta, și pentru aparat.

Schimbători de căldură cu muchii (aripioare). Sînt folosiți pentru încălzirea aerului. Muchiile măresc esențial suprafața de cedare a căldurii. Schema unui calorifer este demonstrată în fig. 47, d. Caloriferele, de obicei, se unesc în baterii consecutiv, paralel și combinat.

7.1.5. Răcirea și condensarea

7.1.5.1. Răcirea lichidelor și a gazelor

Cea mai simplă răcire a lichidelor și a gazelor se face prin cedarea căldurii prin pereții aparatelor sau ai conductelor în spațiul înconjurător. Durata răcirii depinde de conductibilitatea termică a pereților aparatului și de temperatura lichidului rece.

Răcirea lichidelor în condiții naturale are loc în aparate deschise (bunăoară, în patentula de porțelan). În cazul dat, o dată cu cedarea de căldură prin pereți, are loc răcirea ca rezultat al evaporării lichidului de pe suprafață.

Deseori răcirea lichidelor are loc în răcitoare de contact, iar în calitate de agent frigorigen se utilizează apa sau soluțiile refrigerente. Refrigerentele folosite pot fi cu cămașă sau cu serpentină, cît și tubulare.

7.1.5.2. Condensarea aburilor

Procesul de transformare a aburului în stare lichidă, efectuat prin răcirea aburilor, se numește condensare. Aparatele în care are loc lichefierea aburilor se numesc condensatoare. Condensatoarele reprezintă schimbători de căldură, în care aburul se răcește cu un agent de răcire, bunăoară apa, și astfel se lichefiază. Condensația se face cu scopul de a scurta procesul de evaporare a lichidului, și de asemenea pentru reținerea solvenților și extragenților de cost. Răcirea aburilor poate fi efectuată pe diferite căi: 1) prin amestecarea directă a aburului cu apa rece și 2) prin intermediul peretelui despărțitor al schimbătorului de căldură. Condensatoarele care lucrează pe primul principiu se numesc condensatoare prin amestec, pe al doilea – condensatoare prin suprafață. În ultimul aburul ce se condensează și apa care-l răcește sînt separate de un perete metalic. În dependență de direcția circulației apei și a aburului condensatoarele pot fi directe, cînd apa și aburul se mișcă în aceeași direcție, și în contracurent, cînd apa și vaporii se mișcă unul în întîmpinarea altuia.

Condensatoare prin amestec. Aceste condensatoare pot fi folosite la condensarea vaporilor de apă, care se formează la condensarea extracțiilor apoase. Condensarea are loc spontan, deoarece aburul se amestecă direct cu apa, suprafața căreia se mărește prin pulverizare și transformare în șuvițe nenumărate. Se folosesc ambele tipuri de condensatoare: afît cele directe, cît și cele în contracurent. Una din construcțiile condensatorului prin amestec este prezentată în fig. 48. Apa rece se alimentează prin țeava 2. Sucul secundar (sau aburul de suc) se alimentează prin țeava 1. Apa se amestecă cu sucii trecînd de pe o poliță pe alta. Amestecul se scoate prin țeava 3 cu ajutorul pompei de apă.

Condensatoare superficiale. Construcția condensatoarelor superficiale nu se deosebește prin nimic de cea a schimbătorilor de căldură tubulari. Se folosesc în acele cazuri, cînd în componența sucului secundar sînt aburi de alcool sau alți extragenți prețioși. În aceste condensatoare are loc mișcarea continuă în contracurent, agentul de răcire se alimentează prin partea inferioară și se mișcă în sus, pe cînd aburul sucului secundar se alimentează în partea de jos. În plan constructiv condensatoarele superficiale pot fi cu serpentină sau tubulare.

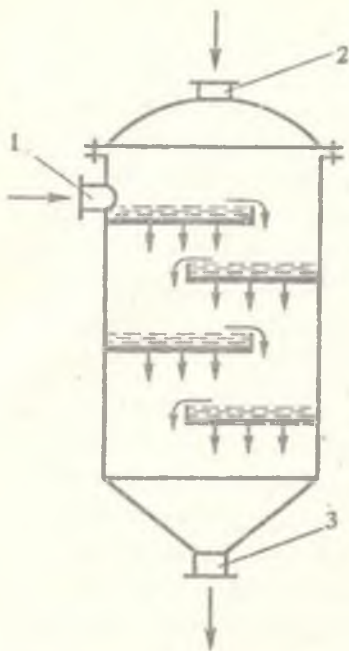


Fig. 48. Condensator prin amestec direct

mică, sau formează spumă, sau are temperatura de fierbere ridicată etc. Aceste condiții diferite au dus la construcția diferitelor tipuri de aparate de evaporare. Cea mai simplă este evaporarea într-o patentulă de porțelan, în care lichidul ce se evaporă se află la presiune normală. Patentula de porțelan se folosește pentru a înlătura din solvenți o cantitate relativ mică de apă, bunăoară la producerea siropurilor. În practica farmaceutică, de obicei, se înființesc soluții sau extracte care conțin substanțe termolabile. Dintre ele fac parte, bunăoară, alcaloizii, glicozidele, vitaminele, hormonii, pentru care chiar temperatura de fierbere a apei la presiunea normală este prea ridicată. Descompunerea substanțelor date poate fi preîntâmpinată, dacă evaporarea soluțiilor sau a extractelor se va face la temperatura presiunii scăzute a lichidului de evaporat. Aburii formați în patentula de porțelan la evaporare se duc în atmosferă. Dacă însă, în loc de patentula de porțelan deschisă se va folosi una închisă, cu un capac sferic, și ultimul de unit etanș cu condensatorul, iar cu ajutorul pompei de rarefiat aburul și aerul amestecat în el, se poate de coborât esențial temperatura de fierbere a soluției sau a extractului.

Cu scopul păstrării substanțelor active, extrase din produsul vegetal, evaporarea extractelor apoase, de obicei, se efectuează la temperatura de circa 45°C . Această temperatură corespunde presiunii reziduale de circa $0,1 \text{ kg/cm}^2$. În unele cazuri evaporarea se face la temperaturi și mai joase.

Nu numai temperatura duce la descompunerea substanțelor. O mare însemnătate are și durata evaporării. Dauna temperaturii va fi cu atât mai mare, cu cât durata de acțiune a ei este mai mare. Micșorarea timpului de încălzire se atinge prin folosirea instalațiilor de înaltă putere. Astfel, avem doi factori care influențează asupra indicilor calității produsului: scăderea temperaturii de evaporare și mărirea puterii instalațiilor de evaporare. De aceea, calea ce trebuie de urmat se va lua de flecare dată aparte. De obicei, întrebarea se hotărăște pe calea scăderii temperaturii de evaporare, deoarece cheltuielile în cazul dat sînt mai mici decît cheltuielile capitale la instalații de înaltă putere.

7.2.1. Evaporarea sub vid

Tipul de instalație pentru evaporarea sub vid este alcătuit din următoarele aparate: vaporizatorul, condensatorul, receptorul, rezervorul, pompa cu vid.

Aparate sub vid. În industria farmaceutică sînt răspîndite pe larg două tipuri de vaporizatoare sub vid, care se deosebesc prin metoda de încălzire: a) vaporizatoare în care aburii calzi se află în cămașă – vaporizatoare sferice; b) vaporizatoare sub vid cu suprafața de încălzire sub formă de tuburi – vacuumparate tubulare.

Vaporizatoare sub vid sferice. Construcția unui astfel de aparat este demonstrată în fig. 49. Corpul aparatului (10) de formă sferică sau ovală este înzestrat cu o manta de abur (11), iar în partea superioară cu o patentulă (5) unită cu condensatorul. Corpul aparatului demontabil este alcătuit din două părți, care se unesc între ele cu bordură (9) cu șuruburi. Partea superioară a sferei este înzestrată cu o gură de vizitare (3), care servește pentru curățirea suprafeței interioare a aparatului, robinetul de aer (6), termometrul (4), vacuummetrul (7) și două ferestruici de sticlă (8) (una care nu se vede, deoarece este de partea opusă și se luminează cu un bec electric). Aburii în manta se alimentează prin ștuțul 1, iar condensatul se elimină prin ștuțul 12. Extracția ce trebuie concentrată se alimentează în aparatul sub vid prin ștuțul 2, cea concentrată, însă curgîndă, se scurge prin țeava 13. Vaporii

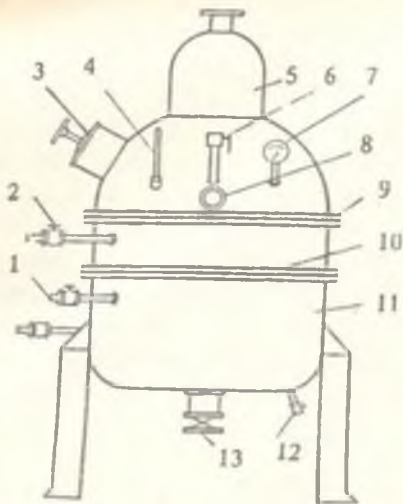


Fig. 49. Vaporizatorul sub vid sferic. Lămurire în text

zatorul se confecționează din aramă, aluminiu sau oțel emailat. Mantaua din oțel turnat se sudează direct pe corpul cazanului. Pentru obținerea lichidelor dense se folosesc vacuumapare cu capace și patentulă înzestrată cu malaxor, care se răstoarnă.

Aparate sub vid tubulare. În industria farmaceutică sînt răspîndite pe larg aparatele cu tuburi verticale, la care camera de încălzire sau fierbătorul reprezintă un schimbător de căldură. Ele sînt de diferite construcții. În aceste aparate lichidul ce se evaporă se află de o parte a pereților tubulari, iar agentul de căldură (aburii) – de alta. Spuma care se formează se separă continuu de vaporii

secundari la ieșirea din aparat. Separarea picăturilor de vaporii se efectuează în spațiul aburilor (cu separatorul). Vacuumaparele tubulare pot fi cu circulația liberă sau forțată a soluției; cît și constructiv peliculară.

Aparatul cu țeavă de circulație centrală și circulația liberă a soluției în procesul evaporării este prezentat în fig. 50. În partea inferioară a aparatului este montată camera de încălzire, în formă de tuburi de fierbere verticale cu diametrul 50-75 mm. În centrul ei este sudată o țeavă de circulație (4) cu diametrul cca 500 mm. Aburii se alimentează în spațiul dintre tuburi și încălzesc lichidul ce se evaporă, aflat în interiorul lor, care se alimentează prin ștuț (1). În urma fierberii lichidului în tuburi se formează o emulsie de apori și lichid, densitatea căreia este mai mică decît a lichidului ce se încălzește. În țeava de circulație de asemenea are loc evaporarea lichidului, însă densitatea acestei emulsii este mai mare decît cea din tuburile de fierbere, rezultat în aparat are loc reglarea mișcării lichidului fierbător (în țeava de circulație – de sus în jos, în tuburile subțiri – de jos în sus), adică circulație veră.

Separarea picăturilor de lichid de suc secundar are loc în captator), cînd el traversează sistemul de capcane (3), astfel aburul secundar nimește în condensator. Soluția concentrată se scurge în colector prin ștuț (6).

O întrebuințare largă are *aparatură de evaporare cu fierbătorul vertical alăturat*, în care se atinge o circulație liberă mai intensă a soluției ce se evaporă decât în *aparatură cu țeava de circulație centrală* (fig. 51). Evaporarea lichidului are loc în schimbătorul de căldură tubular (1), care reprezintă un fascicul de țevi subțiri cu lungimea de pînă la 7 m. Emulsia de vapori și lichid obținută în el se aruncă în separator (2), unde aburul secundar se separă de picăturile de lichid și nimește în condensator, iar lichidul se reîntoarce în fierbător prin țeava de circulație (3). Aparatură cu fierbătoare alăturate se deosebesc prin randamentul mare, exploatarea și reparația satisfăcătoare.

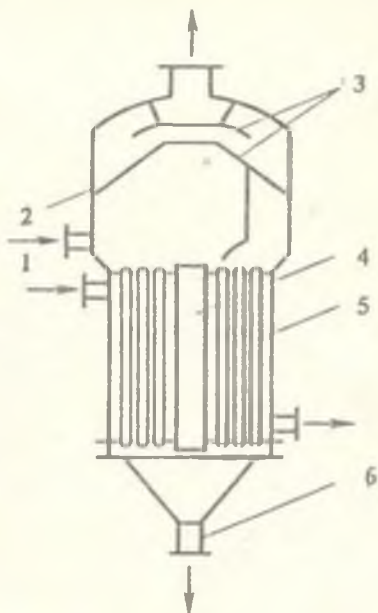


Fig. 50. Schema aparatului cu țeavă de circulație centrală. Lămurire în text

Procesul evaporării poate fi intensificat simțitor în *aparatură cu circulație forțată a lichidului ce se evaporă*, care se efectuează cu ajutorul pompelor.

Din tuburile fierbătorului soluția ce se evaporă se aruncă în separator, aici o parte din aburul secundar se separă, iar lichidul parțial se întoarce prin țeava de circulație în linia de aspirație a pompei și se amestecă cu o porție nouă de soluție ce se evaporă. Viteza de circulație a lichidului în țevi este de 1,5-3,5 m/s, ce asigură mărirea coeficientului de conductibilitate a căldurii de 3-4 ori, comparativ cu circulația liberă, însă aparatură în exploatare sînt mai complicate.

Pentru concentrația lichidelor termolabile sînt în perspectivă aparatură peliculare. *Aparatură cu vid pelicular cu circulație liberă a lichidului ce se evaporă* se deosebește prin mărimi mai valoroase ale coeficientului de conductibilitate a căldurii (fig. 52). Camera de încălzire a aparatului reprezintă un fascicul de țevi (4) cu diametrul mic, cu lungimea de 6-9 m, încălzite din exterior cu aburi. Lichidul ce se evaporă se alimentează în țevi din partea inferioară prin ștuțul 5 și se umple la 1/5 din lungime. Cînd lichidul ce se evaporă fierbe, toată secțiunea interioară a țevilor este ocupată de bulele de vapori,

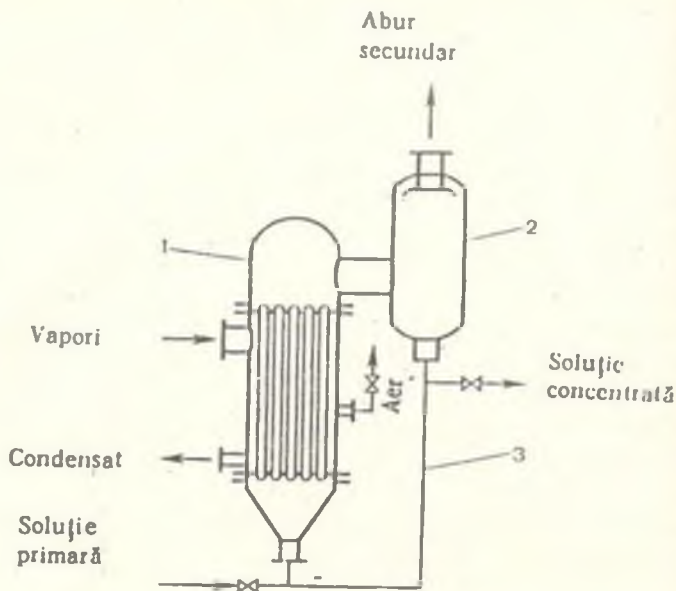


Fig. 51. Schema aparatului de evaporare cu fierbător vertical alăturat. Lămurire în text

care se mișcă în sus cu viteze mari. Lichidul lângă pereții țevelor se află în formă de peliculă subțire, care se antrenează cu vaporii și se întinde în sus. Evaporarea are loc în peliculă la numai o circulație a lichidului prin tuburile fierbătorului. Amestecul din aburul suculent și picăturile de lichid concentrat nimeresc în separatorul (1) înzestrat cu palete în formă de serpentină (2). Sub acțiunea forței centripete picăturile de lichid se separă de fluxul de abur secundar și se colectează pe fundul camerei (3) de unde se scoate din aparat. Aburul suculent, trecând prin captatorul picăturilor, iese prin partea superioară. Viteza mare de mișcare a lichidului în țevi (cca 20 m/s) și evaporarea în strat subțire dau posibilitate de a evapora în atare aparate extracte care conțin substanțe termolabile, cât și cu saponine, garantând nedescompunerea componentelor lor.

Evaporarea multiplă. Principiul evaporării multiple constă în aceea că aburul secundar, obținut în primul aparat sub vid, este îndreptat în calitate de agent termic în al doilea aparat sub vid, iar aburii obținuți în el (II) pot fi utilizați pentru încălzirea la al treilea aparat ș. a. m. d. Schema unui astfel de aparat în contracurent este prezentată în fig. 53.

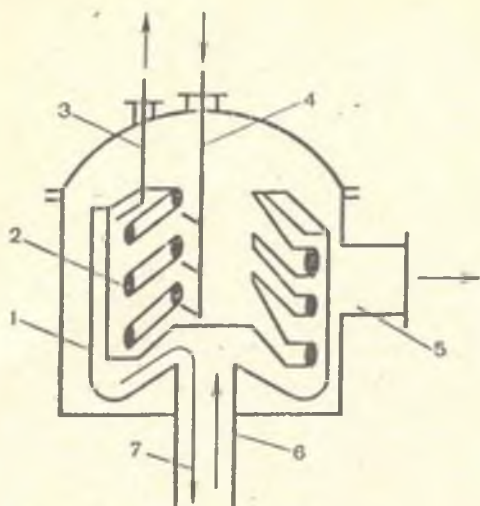


Fig. 54. Schema aparatului Centri-Therm. Lămurire în text

schimbului indirect de căldură a straturilor subțiri ale lichidului curgător și separarea lui centrifugă. Schimbătorul de căldură (1) reprezintă un bloc de talere conice (2), tăiate la vîrf, care se rotesc pe un valț central (6) gol cu o viteză de 500-600 turații/min. Lichidul ce se concentrează se alimentează prin țeava de distribuie (4) pe suprafața internă a talerelor rotitoare, formînd sub acțiunea forței centripete straturi subțiri (nu mai groase de 0,1 mm). Termenul aflării lichidului pe suprafața talerelor este de circa o secundă.

Contactul stratului subțire de lichid cu suprafața talerelor încălzite duce la fierberea spontană. Aburii nimeresc în coloana centrală, formată de marginile interne ale talerelor, apoi se scot din instalație printr-un ștuț special (5). Concentratul se strînge la periferia talerelor conice și se scate prin partea superioară a aparatului prin țeavă (3). Aburii se alimentează prin valțul gol (6) al cămășii, care înconjoară blocul talerelor, de acolo nimereste pe suprafața exterioră a talerelor, unde are loc condensarea lui ca rezultat al schimbului de căldură cu lichidul, ce se află pe partea interioară a talerelor. Condensatul format sub acțiunea forței centripete se aruncă spre periferia talerelor și se elimină prin orificiile cămășii, apoi printr-un sistem de canale și conducte (7) — din aparat. La înlăturarea aburului suculent (secundar) are loc separarea

Aparatul sub vid pentru lichide termolabile "Centri-Therm". Procesele tehnologice moderne cer utilaj calitativ, care poate concentra prin evaporare lichide, ce conțin diferiți compuși termolabili. Micșorarea pierderilor la evaporare poate fi atinsă prin scurtarea duratei timpului de aflare a lichidului în zona temperaturilor înalte. Instalația de evaporare Centri-Therm (fig. 54) a firmei "Alfa Laval" (Suedia) posedă scurtarea timpului acțiunii temperaturilor înalte asupra substanțelor termolabile pînă la o secundă. Principiul acțiunii instalației date se bazează pe legile

eficace a picăturilor condensatului, ce micșorează considerabil pierderile substanțelor, în comparație cu instalațiile înzestrate cu separatoare externe.

Viteza de transmisie de căldură la instalația Centri-Therm atinge $7\,000\text{ kcal/m}^2$, vîscozitatea dinamică a lichidului ce se prelucrează – $20\,000\text{ MPa}\cdot\text{s}$, conținutul substanțelor uscate după prima condensare (primul ciclu) – 85%.

Întrebuințarea instalațiilor Centri-Therm permite de a îmbunătăți caracterele produsului final în așa limite, care mai înainte nu puteau fi atinse. În afară de aceasta, folosirea instalației pentru evaporarea preliminară a lichidului, înainte de a fi uscat, permite să se mărească solubilitatea produselor pulverulente din contul micșorării pierderilor legate de descompunerea lor.

Cu ajutorul instalațiilor de evaporare Centri-Therm se pot concentra antibioticele, plasma sanguină, fermenții, gelatina, insulina etc.

Aparatul cu vid centripet rotoro-pelicular cu rotor gofrat este prezentat în fig. 55. În corpul vertical cilindric (5), separat după înălțime în cîteva secții, cu cămăși este instalat un ax (4) cu tobe goale (9). Suprafața tobelor este gofrată. Pe crestele gofrate în formă de serpentină sînt aranjate niște găuri (orificii) pentru înlăturarea lichidului ce se evaporă pe suprafața de încălzire, iar în fundul gofrat – orificii pentru trecerea aburului secundar. Între tobe se află un colector inelar (8) cu jgheaburi. Lichidul ce se evaporă nimereste prin ștuț (2) în golul inelului de distribuie (6), de unde sub acțiunea forței centrifuge se aruncă pe suprafața interioară a tobei gofrate și se repartizează sub formă de jet. Ajungînd la orificiile din gofre, se aruncă prin ele pe suprafața de încălzire (7) și formează astfel o peliculă ascendentă, care se tulbură continuu cu jeturile lichidului. Datorită repartizării orificiilor în gofre, conform formei șurubului, are loc o irigare uniformă a suprafeței corpului pe

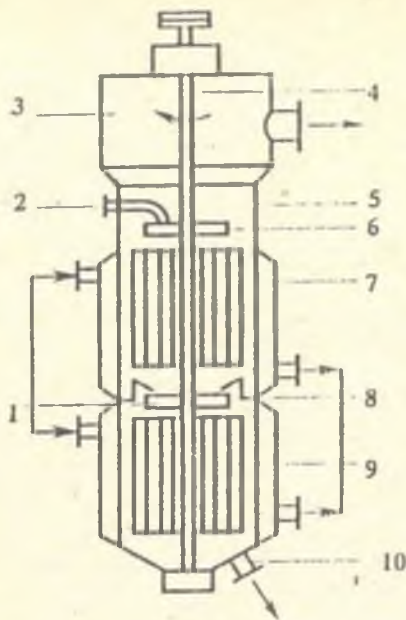


Fig. 55. Schema aparatului cu vid centripet cu rotor gofrat. Lămurire în text

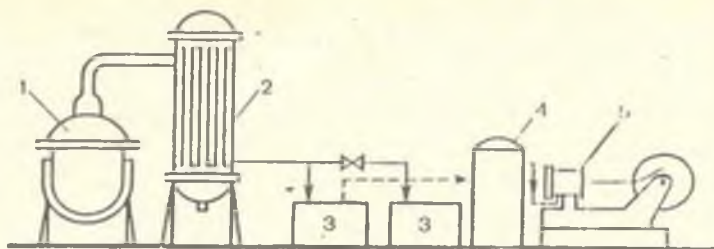


Fig. 56. Schema instalației de evaporare sub vid cu condensator de suprafață: 1 — evaporator sub vid; 2 — condensator de suprafață; 3 — colector; 4 — rezervor; 5 — pompă cu vid

toată înălțimea corespunzătoare a tobei. O parte de lichid se evaporă pe suprafața de încălzire a primei secții, iar partea neevaporată de pe pereții corpului nimerește în colectorul inelar, de unde prin jgheaburi nimerește pe inelul de repartizare (1) al secției inferioare, unde procesul se repetă. Lichidul ce se evaporă (gradul optim de concentrare 5 : 1) se îndalătură din aparat prin ștuț (10). Aburul secundar se ridică în sus prin interspațiul dintre corp și tobe, cît și prin orificiile în tobe și după trecerea separatului prin camera de separare (9) se îndreaptă în condensator. Timpul contactului lichidului ce se evaporă cu suprafața de încălzire (ea poate fi de la 0,8 pînă la 40 m) alcătuieste cîteva secunde, prin aceasta suprafața se purifică continuu cu un jet, aruncat din rotor. Contactul nemijlocit al elementelor rotorului cu suprafața de încălzire lipsește (distanța dintre ele comparabil nu e mare), ca rezultat se exclude murdărirea produsului evaporat cu particule mecanice.

Pentru evaporarea maselor vîscoase și a pastelor se folosesc pe larg aparate rotor directe, pe axul cărora sînt fixate cușite de răzuire, care curăță stratul subțire de pulbere uscată sau pastă.

În fig. 56 este prezentată schema instalației de evaporare sub vid, alcătuită din toate elementele, deoarece aburul succulent conține vapori de solvent costisitor. Cu acest scop se instalează un condensator superficial, care poate fi tubular sau în formă de serpentină, direct ori în contracurent. Rarefierea se face cu ajutorul pompei de ulei.

Colectorul reprezintă un vas cilindric, pereții căruia sînt calculați pentru vidul creat. De obicei în instalație se află două colectoare, unul dintre care se află în funcție, al doilea se descarcă. Aceasta se face prin închiderea robinetelor. Între colectoare și pompa sub vid se instalează un vas de protecție (rezervor), care nu permite condensatului să nimerească în colector. Ca de obicei rezervorul are un rol de tampon, care reglează lucrul lent al instalației.

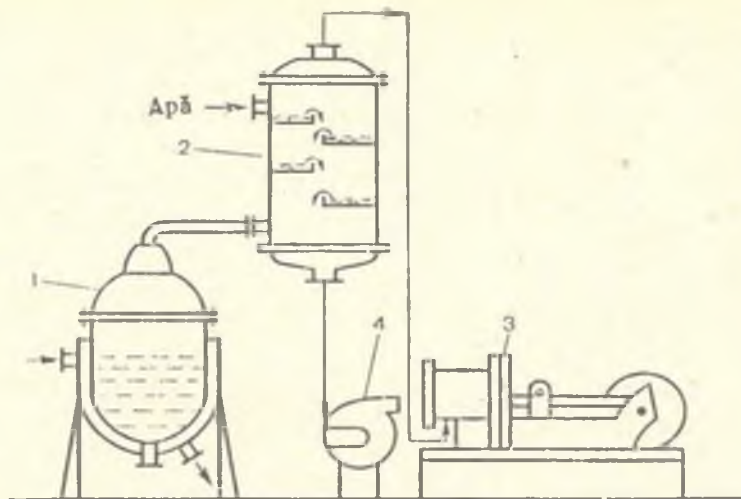


Fig. 57. Schema instalației de evaporare sub vid cu condensator prin amestec în contracurent: 1 — aparat cu vid; 2 — condensator; 3 — pompă cu ulei; 4 — pompă cu apă

Schema instalației pentru evaporarea extractelor apoase. În fig. 57 este prezentată schema instalației sub vid pentru evaporarea extractelor apoase cu condensator prin amestec în contracurent. În cazul dat sînt necesare două pompe: una — pentru evacuarea gazelor (pompă cu ulei sub vid), alta — cu apă.

7.2.2. Fenomene secundare la evaporare

Formarea spumei. Unele extracte, îndeosebi cele ce conțin saponine, la evaporare sub vid produc astfel spumă, încît apare pericolul de detașare a lichidului în condensator. Există cîteva măsuri practice, pentru a înlătura spuma sau măcar a o micșora. Mai întîi de toate, spațiul pentru aburi trebuie să fie mai mare decît cel al lichidului, pentru ca spuma să aibă posibilitate să se ridice în sus; aceasta duce la unirea bulelor în aparatele tubulare. Amestecului de spumă și lichid i se mărește viteza, încît fiind aruncată pe suprafața de reflectare spuma se sparge prin lovire.

Mai puțină spumă se formează lucrînd cu aparate înzestrate cu malaxor, care este cufundat aproape complet în spumă. Există și alte metode de micșo-

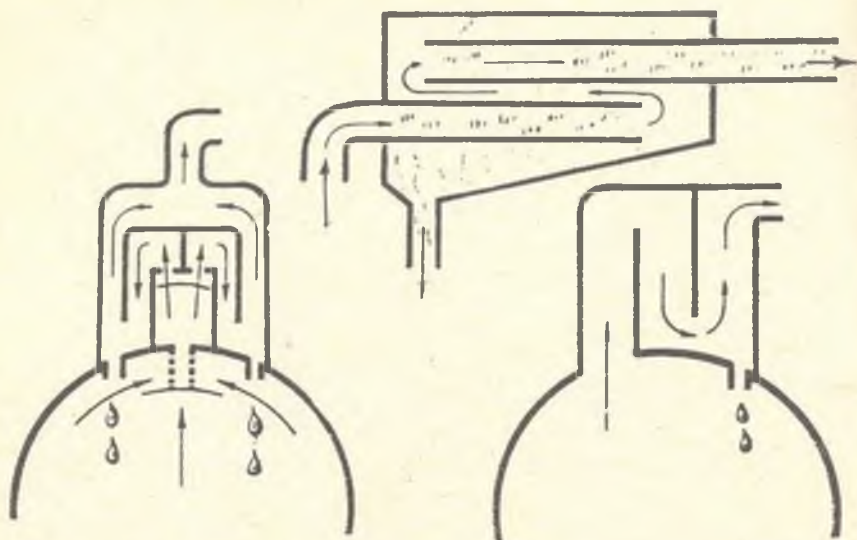


Fig. 58. Captatori de spumă și picături

rare a spumei, bazate pe aceea că din cînd în cînd în evaporator se introduce aer prin robinetul de aer; din cauza diferenței de presiune spuma se stinge. Formarea spumei de asemenea se micșorează la filtrarea riguroasă a extractului înainte de evaporare.

Transportarea picăturilor. La evaporare poate avea loc pierderea de lichid la transportarea picăturilor, ce apar din cauza spumei sau a vitezei mari a aburului, care mecanic antrenează cu sine picăturile de lichid. Transportarea picăturilor se poate scădea, micșorînd viteza aburului într-atît, încît viteza de cădere a picăturilor lichidului, antrenat în camera cu abur, va fi mai mare decît viteza aburilor. În afară de aceasta, se folosesc niște captatoare speciale (fig. 58) pentru picături și de asemenea pentru lichidul transportat.

Captatoarele se montează între evaporatoare și condensatoare. Există un șir de construcții de captatoare. Bunăoară, în unele din ele aburii și picăturile antrenate cu el parcurg o cale în formă de zigzag.

Incrustarea (formarea crustei). La concentrarea unor extracte apar greutăți ca rezultat al coagulării substanțelor, care se depun pe suprafața de încălzire în formă de crustă. Crusta micșorează productivitatea aparatului, diminuînd astfel cedarea de căldură. Evaporarea trebuie efectuată astfel, încît să se formeze cît mai puțină crustă. În aparatele tubulare uneori efectul se

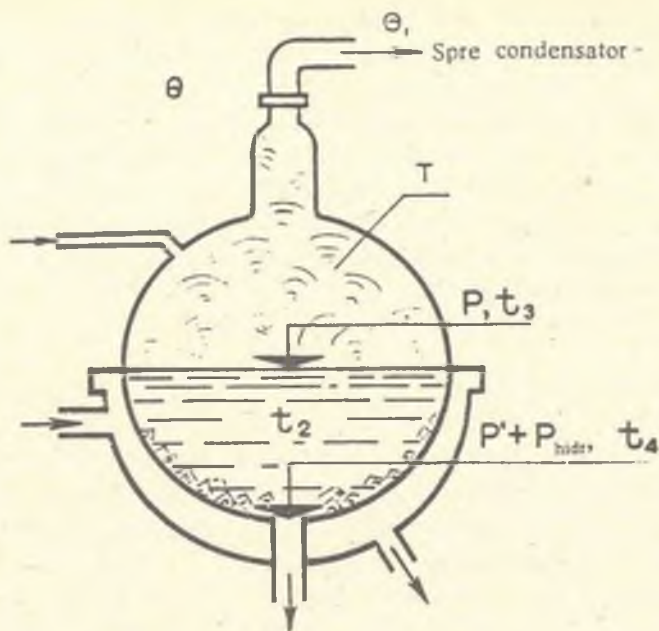


Fig. 59. Demonstrarea fenomenelor secundare la evaporare

atinge prin sporirea circulației, în cele sferice – cu ajutorul malaxoarelor cufundate în lichid. Când procesul s-a terminat, aparatul trebuie curățit de fiecare dată de crustă. Pentru înlăturarea ei se folosesc diferite metode (mecanice și chimice). În afară de aceasta, evaporarea este însoțită de pierderi de căldură din contul: depresiunilor de temperatură, hidrostatică și hidraulică.

Depresiunea de temperatură este diferența dintre temperatura de fierbere a soluției și temperatura aburului (sau temperatura de fierbere a solventului). Mărimea ei depinde de natura solventului, substanța dizolvată în el, concentrația soluției și presiunea la care are loc fierberea. Depresiunea de temperatură atinge uneori mărimea de 5-8°C. Formula este următoarea: $\Delta' = t_2 - t_1$. În fig. 59 sînt prezentate fenomenele secundare la evaporare.

Depresiunea hidrostatică este legată cu fenomenul hidrostatic, adică o dată cu ridicarea temperaturii de fierbere a lichidului, ca rezultat al măririi presiunii hidrostatice a coloanei de lichid, poate atinge mărimea de 1-3°C. Formula: $\Delta'' = t_4 - t_3$.

Depresiunea hidraulică este legată de micșorarea temperaturii la 1,5–2°C și căderea presiunii la transportarea aburului prin conductă din pricina fricției (o rezistență oarecare hidraulică). Formula: $\Delta''' = Q - Q_1$.

Din cele spuse, e clar că, depresiunea totală reprezintă suma depresiunilor $\Delta = \Delta' + \Delta'' + \Delta'''$, iar temperatura soluției, luând în considerație pierderile de căldură, va fi: $t = T + \Delta$. În formule sînt însemnate temperaturile de fierbere: t_1 – a solventului; t_2 – a soluției; t_3 – în straturile superioare; t_4 – în straturile inferioare; T – a aburului secundar; Q – la începutul conductei; Q_1 – la intrarea în condensator.

7.3. USCAREA

Uscarea este o operație care constă în eliminarea apei sau a altui lichid dintr-un material în care acesta este menținut prin adeziune superficială sau capilaritate. De obicei, se cere eliminarea apei dintr-un material. Produsul final obținut în urma uscării este substanța solidă.

Aparatul în care se efectuează uscarea se numește uscător, iar strîns în ansamblu cu toate aparatele auxiliare – instalație de uscare. În dependență de starea de agregare a substanței care urmează a fi uscată, uscătoarele se împart în cele de contact și aeriene. În primul caz substanța este situată direct pe suprafața de căldură; în al doilea – uscarea se face de un curent de gaz – agent de căldură, care deseori este aerul.

Uscarea substanțelor solide. Substanțele solide sînt la fel de sensibile la acțiunea temperaturii înalte ca și cele lichide. De exemplu, plantele medicinale își pierd o parte din substanțele active utile. În cazul cînd organele animale sînt uscate incorect, hormonii și fermenții se inactivează. Schimbări în componență pot avea loc în urma uscării substanțelor chimico-farmaceutice la pregătirea lor pentru comprimare (deshidratare, topire, aglutinare). Deci, temperatura și viteza de uscare sînt factorii principali, care acționează asupra calității substanțelor ce se usucă. Uscarea substanțelor solide este efectuată atît în uscătoriile de contact, cît și în cele de aer.

7.3.1. Bazele teoretice ale uscării

Procesul de uscare a substanțelor medicamentoase solide în mare măsură depinde de caracterul legăturilor dintre umiditate și material.

7.3.1.1. Formele și tipurile umidității

Clasînd formele și tipurile legăturii dintre umiditate și substanță, se ține cont de caracterul fizic al legăturii, care denotă calitatea, și de energia de legătură, care oglindește semnul cantitativ.

Prin energia de legătură se subînțelege acea energie, care trebuie consumată în condiții constante de temperatură și conținut de umiditate pentru a rupe un mol de apă de la materie. Prin conținut de umiditate se subînțelege raportul dintre umiditatea materiei față de substanța absolut uscată și se exprimă prin: kg umiditate/kg material. Pentru apă energia de legătură este egală cu zero.

Deosebim următoarele forme și tipuri de legături între umiditate și materie: 1) legătura chimică, caracteristică pentru umiditatea hidrată sau cristalină; această umiditate la uscare nu este cedată; 2) legătura fizico-chimică, caracteristică pentru toate tipurile de umiditate intracelulară: a) absorbtivă – legată; b) reținută osmotic (umiditatea gonflării); c) umiditatea de structură; 3) legătura fizico-mecanică, care cuprinde umiditatea macrocapilarelor ($r > 10^{-5}$ cm) și umiditatea microcapilarelor ($r < 10^{-5}$ cm).

La baza împărțirii capilarelor în macro- și microcapilare stă comparația distanței mișcării libere a moleculei de vapori și raza capilarului. Energia legăturii fizico-mecanice este egală cu zero (aceasta e umiditatea liberă), forma chimică se deosebește printr-o mărire spontană a energiei de legătură.

Independent de caracterul legăturii, umiditatea strîns legată cu materialul se numește *higroscopică*. Această umiditate nu poate fi eliminată complet din substanță prin uscare. Umiditatea, eliminată din substanță prin uscare, se numește *umiditate liberă*. Mărind considerabil temperatura aerului și coborînd umiditatea lui relativă, se poate de eliminat încă o parte oarecare de umiditate higroscopică. Această umiditate se numește *umiditate legată*.

Uscînd substanțele solide, de obicei, se elimină umiditatea capilară și intracelulară. Umiditatea capilară umple numeroasele macro- și microcapilare, ce pătrund produsul vegetal sau corpurile solide granulate. Umiditatea intracelulară se întîlnește la uscarea materiei prime endocrine și a plantelor medicinale proaspete.

7.3.1.2. Mecanismul uscării

Mecanismul uscării corpurilor capilaroporoase se determină de legitățile transferării de masă în interiorul corpurilor și la interfața dintre fazele

solidă și gazoasă. Mecanismul transferării de masă în interiorul corpurilor se determină prin forma de legătură dintre umiditate și material: de structura corpului capilaroporos și regimul uscării. În interiorul corpurilor capilaroporoase la uscare se produc următoarele tipuri de transferare a umidității: difuziunea lichidului; difuziunea aburului; transferarea moleculară și prin convecție a lichidului și a aburului presat la ridicarea temperaturii; efuziunea (scurgerea moleculară) aburului în microcapilare ($r < 10^{-5}$ cm). Prin efuziune se subînțelege o mișcare îndreptată, dar nu haotică (ca la difuziune) a moleculelor de abur. Particularitatea ei constă în transferarea substanțelor din locurile mai reci în cele mai calde. Efuziunea are loc anume în microcapilare, atunci când lungimea mișcării libere a moleculei de abur este comparabilă față de capilar; alunecarea caldă a vaporilor în macrocapilare ($r > 10^{-5}$ cm), care apare la scăderea de temperatură față de lungimea peretelui capilarului și se lămurește prin aceea că la suprafața pereților capilarelor aerul umed se mișcă nu contra curentului termic, ci pe centrul capilarului – în direcția curentului termic.

Manifestarea tipurilor descrise mai sus de transferare a umidității la uscare depinde de regimul procesului și de proprietățile materialului ce se usucă.

La interfață și în apropierea corpului solid în condiții relativ simple de uscare ($t < 100^{\circ}\text{C}$) mecanismul de transferare a masei rămâne îndeosebi molecular. O dată cu depărtarea de la suprafața corpului crește fracția transferării prin convecție a masei și în centrul torentului predomină mecanismul dat.

7.3.1.3. Cinetica uscării

Uscarea, la fel ca și alte procese de transferare a masei, se exprimă prin relația de transferare a masei, care unește difuziunea moleculară cu cea prin convecție:

$$W = KF (P_m - P_a),$$

unde W – cantitatea de umiditate evaporată; K – coeficientul de transferare a masei; F – suprafața interfacială; P_m – presiunea aburilor la suprafața materialului; P_a – presiunea parțială a aburului în aer.

Forța motrice a procesului de uscare este diferența de presiune a aburilor la suprafața materialului și presiunea parțială în aer, deci $P_m - P_a$. Cu cît este mai mare această diferență, cu atît mai intens decurge vaporizarea umidității. Cînd $P_m - P_a = 0$, procesul se echilibrează. În așa stare umiditatea devine constantă și uscarea se oprește. Viteza de uscare U se determină prin raportul dintre cantitatea de umiditate W , vaporizată de pe o unitate de suprafață F de uscare într-o unitate de timp τ :

$$U = \frac{W}{F \cdot \tau} \text{ kg/m}^2\text{s}.$$

Eliminarea umidității are loc pe contul vaporizării ei de pe suprafață (difuziunea externă). În locul umidității evaporate, sub acțiunea forțelor capilare, spre suprafață se îndreaptă umiditatea din straturile interne ale materialului (difuziunea internă). Mai înfii se evaporă umiditatea de la suprafață care ușor se substituie cu cea din interior. În această perioadă substanța care se usucă este acoperită cu un film umed și procesul de evaporare superficială poate fi comparat cu evaporarea simplă de pe oglinda lichidului.

Pe măsură ce umiditatea în materie se micșorează, suprafața ei treptat se va elibera de filmul lichidului, dezgolindu-se în cazul dat de pe suprafață se va evapora numai acea umiditate, care se aduce din interior la suprafață prin capilare pe baza forțelor difuziunii interne.

Pe măsura evaporării, umiditatea tot mai greu pătrunde la suprafață. În acest timp asupra vitezei de difuziune, adică vitezei de uscare, încep să acționeze proprietățile naturale ale materialului și capacitatea lui de a reține umiditatea. Mai departe are loc încălzirea stratului superior al materialului. Din această cauză o parte de umiditate se volatilizează în capilare, neajungînd la suprafață. În acest moment proprietatea materialului de a reține umiditatea se manifestă puternic. Căderea continuă a vitezei de uscare durează pînă la starea de echilibru al conținutului de umiditate în material.

Procesul uscării poate fi reprezentat în formă de curbă, dusă pe diagrama cu coordonatele: viteza de uscare – umiditatea (fig. 60).

Din diagramă se vede că curba uscării are cîteva segmente. Segmentul AB corespunde perioadei de încălzire a materialului, este de scurtă durată și se caracterizează prin starea instabilă a procesului. Viteza de uscare crește și spre sfîrșitul perioadei de încălzire atinge o mărime maximală, umiditatea absolută – W_a – se micșorează puțin. Segmentul BK₁ este o linie dreaptă, paralelă la linia absciselor, care corespunde perioadei vitezei de uscare constante (perioada difuziunii externe). În această perioadă de uscare

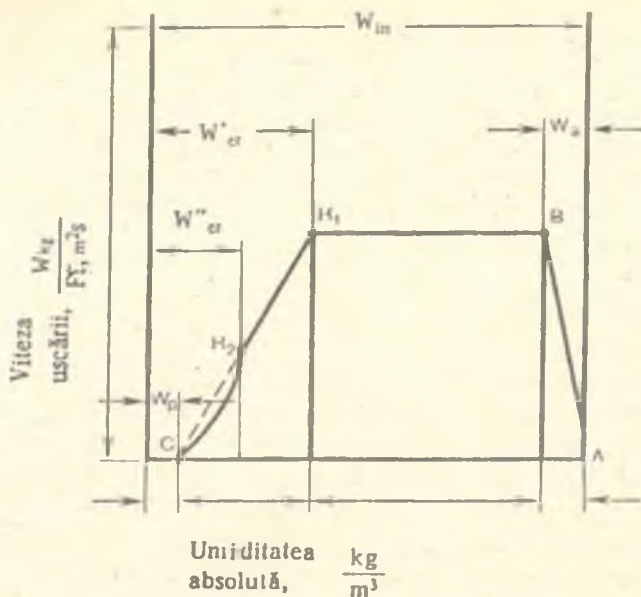


Fig. 60. Diagrama procesului uscării. Lămurire în text

difuziunea internă este atât de intensă, încât asigură o cantitate suficientă de umiditate la suprafață. De aceea în cazul stabilit al stării aerului înconjurător și al temperaturii constante de uscare, cantitatea de aburi, înlăturată de pe o suprafață de evaporare constantă, va fi una și aceeași. Punctul K_1 este punctul inițial al perioadei de *cădere a vitezei de uscare*, altfel vorbind, punctul critic al procesului de uscare, iar umiditatea — W'_{cr} — primară critică. În această perioadă viteza de uscare depinde completamente de viteza de difuziune a umidității interne. La început viteza difuziunii interne cade mai mult sau mai puțin uniform, de aceea și viteza de uscare în perioada dată se micșorează uniform K_1K_2 (scăderea uniformă a vitezei de uscare). Segmentul K_1C la început se prezintă prin linie dreaptă. La sfârșit se transformă în curba K_2C , care caracterizează scăderea neuniformă a vitezei de uscare, ce, după cum a fost menționat mai sus, corespunde procesului evaporării mai adânci, cînd umiditatea se evaporă în capilare. Punctul K_2 — al doilea punct critic, cu umiditatea W''_{cr} .

Sfârșitul uscării (conținutul de umiditate constant) pe curbă este redat prin punctul C — umiditatea echilibrată W_p . Trebuie de menționat că la început la suprafața evaporării se aduce umiditatea capilarelor ca fiind mai liberă. Pereții celulelor sînt penetrabili pentru apă și aburi.

Durata procesului de uscare, de aici și a productivității lui, depinde de viteza de uscare. Viteza de uscare este funcția unui șir de factori. Principalii dintre ei sînt: particularitățile naturale ale materialului de uscat – structura sa, caracterul legăturii cu apa, componența chimică etc., suprafața totală a materialului de uscat, care depinde de mărimea fragmentelor, grosimea straturilor: cu cît va fi mai mare suprafața materialului, cu atît mai repede va avea loc uscarea; cantitatea de umiditate necesară de înlăturat; umiditatea și temperatura aerului: cu cît mai mare va fi temperatura aerului și mai mică umiditatea lui relativă, cu atît mai spornic are loc uscarea; viteza de schimb a agentului termic: cu cît mai intens are loc mișcarea aerului cald în uscătorie, cu atît mai intens se va produce schimbul de căldură dintre aer și substanță; amestecarea intensă a materialului: cu cît mai bine se amestecă materialul, cu atît e mai activă suprafața de evaporare și deci mai spornic are loc uscarea.

Agentul de căldură, aerul cald, reprezintă un amestec de aer uscat și aburi. Aducînd cu sine căldură, aerul o cedează substanței umede. Totodată, în aer trec vaporii eliberați din substanța ce se usucă. Însă proprietatea lor de a se satura cu vaporii este limitată de mărimi determinate de temperatura și presiunea concrete. După limitele saturării aburii cad din aer în formă de ceață, ce duce la umețirea substanței. Capacitatea aerului de a usca materialul se determină prin parametrii următori: umiditatea absolută și relativă, conținutul de umiditate și conținutul de căldură a aerului umed.

Umiditatea absolută a aerului se numește masa de vaporii în kg dintr-un metru cub (1 m^3) de aer umed.

Umiditatea relativă a aerului se numește raportul dintre umiditatea absolută și cantitatea de aburi maximală care poate fi în 1 m^3 de aer la aceeași temperatură și presiune. Umiditatea relativă caracterizează gradul de saturare a aerului cu umiditate.

Conținutul de umiditate (entalpia) (x) a aerului se numește cantitatea de aburi în kilograme, aflată într-un kg de aer uscat. Entalpia caracterizează componența relativă în greutate a aerului umed.

Conținutul de căldură a aerului umed (j) reprezintă suma conținutului de căldură al aerului uscat și al aburului aflat în aer.

Însemnînd prin: ρ_a – densitatea relativă a aburului aflat în aerul umed nesaturat, exprimat în kg/m^3 ; ρ_s – densitatea relativă a aburului în aerul saturat, exprimat în kg/m^3 ; P_a – presiunea parțială a aburului practic aflat în aerul umed, exprimat în N/m^2 ; P_s – presiunea parțială a aburului aflat în aerul saturat, exprimat în N/m^2 ; G_a – masa aburului în aerul umed; G_{au} – masa aerului uscat în același volum; M_a și M_{au} – mărimile maselor moleculare ale

aburului și ale aerului uscat; P – presiunea totală a aerului umed, N/m^2 , se pot alcătui următoarele relații.

1) Pentru umiditatea relativă a aerului:

$$G = \frac{\rho_a}{\rho_s} = \frac{P_a}{P_s} \text{ N/m}^2,$$

deci, umiditatea relativă se determină prin raportul densităților sau, deoarece densitatea aerului este proporțională presiunii lui parțiale în amestec, ca raportul dintre presiunea parțială a aburului, aflat în aer, față de presiunea aburului saturat aflat la temperatura dată.

2) Pentru conținutul de căldură a aerului:

$$X = \frac{G_a}{G_{au}} = \frac{M_a}{M_{au}} = \frac{P_a}{P - P_a}.$$

Din relația umidității relative reiese:

$$P_a = G \cdot P_s.$$

Înlocuind mărimea P_a și mărimile maselor moleculare, obținem următoarea relație a conținutului de umiditate a aerului față de umiditatea lui relativă:

$$X = 0,622 \frac{G \cdot P_s}{P - G \cdot P_s} \text{ kg abur/kg aer uscat,}$$

unde 0,622 reprezintă rezultatul raportului dintre 29, 27 (valoarea constantei aerului uscat) și 46,06 (valoarea constantei aburului).

3) Pentru conținutul de căldură a aerului umed:

$$j = 1000 t + 1970 tx + 2493 \cdot 10^3 x, \text{ J/kg aer uscat,}$$

unde t – temperatura aerului umed în $^{\circ}\text{C}$; x – conținutul de umiditate în kg umiditate/kg aer uscat; 1000 – căldura specifică a aerului uscat; 1970 – căldura specifică a aburului; $2493 \cdot 10^3$ – căldura latentă de vaporizare la 0°C . Dacă unitatea de căldură este primită 1 kilocalorie, formula dată se exprimă:

$$j = 0,24 t + 0,46 x + 595 x \text{ kcal/kg aer uscat,}$$

unde t – temperatura aerului uscat în $^{\circ}\text{C}$; 0,24 kcal/kg $^{\circ}\text{C}$ – căldura specifică

a aburului; x — conținutul de umiditate în kg umiditate/kg aer uscat; 595 kcal/kg — căldura latentă de vaporizare la $^{\circ}\text{C}$.

Parametrul G caracterizează capacitatea aerului de a absorbi apa, vaporizată din substanța umedă, adică capacitatea aerului de a transporta vaporii din uscător. Este absolut clar că trebuie de tins spre aceea, ca mărimea G să fie minimală la intrarea aerului în uscător și maximală la ieșirea lui din el. Însă pentru a evita condensarea aburului, și deci umectarea din nou a substanței uscate mărimea G nu trebuie să fie aproape de unitate. Temperatura, la care aerul la starea dată răcindu-se cu conținutul constant de umiditate devine saturat, se numește *punct de rouă*. La temperatura punctului de rouă răcirea de mai departe a aerului umed duce la căderea din el a umidității, ce practic se poate observa — roua se acumulează pe obiectele reci. Prin parametrul j se caracterizează cantitatea de căldură, transportată de aer, care se consumă la încălzirea substanței și la vaporizarea umidității aflate în ea. Parametrul x este cel de bază la calcularea construcției uscătoriei.

7.3.2. Uscător sub vid. Dulapul de uscare

Cel mai simplu uscător cu aer este dulapul de uscare. Uscarea în asemenea dulapuri are loc neuniform. În timp ce pe polița inferioară substanța este uscată, pe cea superioară ea este încă umedă. Uscând materia pe polița superioară, prin aceasta vom supraîncălzi pe cea de pe polița inferioară. De aceea este nevoie ca grătarul cu substanțe din când în când să fie schimbat cu locul.

Mai raționale sînt uscătoriile cu circulația aerului-agent termic forțat, bunăoară dulapul de uscare cu mai multe camere (fig. 61). În dulap sînt montate două suporturi (2) cu o serie de grătare schimbătoare (4). Caloriferele (1, 7) sînt instalate la pereții colaterali vertical în interiorul dulapului. Aerul în uscătorie se suflă cu ajutorul ventilatorului (5). Trecînd prin calorifer (1), el trece de-a lungul șirului de polițe superioare, separate de cele de mai jos cu un perete despărțitor (3). Ajungînd la peretele opus, aerul se încălzește la caloriferul 7 și se întoarce spre caloriferul 1 prin camera de mai jos, separată de peretele despărțitor (3). După ce a fost încălzit, curentul de aer se îndreaptă spre caloriferul 7 de-a lungul camerei următoare ș. a. m. d., pînă va atinge camera inferioară. De aici aerul saturat cu aburi se scoate afară cu ajutorul cuvei prin partea dreaptă a dulapului. Cu ajutorul șuberului (6) o parte de aer umed, însă cald, se poate de amestecat cu aer proaspăt.

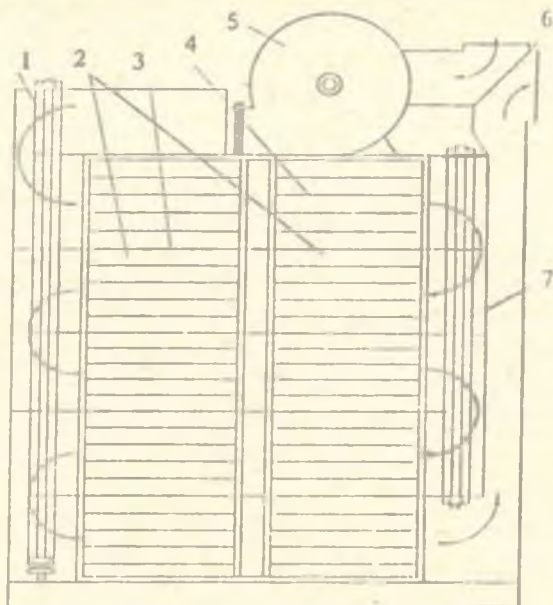


Fig. 61. Dulapul de uscare cu multe camere. Lămurire în text

7.3.2.1. Uscătorie cu bandă rulantă

Reprezintă o bandă infinită din rețea metalică, care se mișcă în interiorul camerei. Aceste uscătorii pot fi directe sau cu contracurent. În uscătoriiile cu curent direct uscarea are loc pe loturile începătoare ale bandei. Mai departe materialul aproape uscat vine în contact numai cu aer umed și rece, ce exclude supraîncălzirea materialului. În uscătoriiile cu contracurent aerul proaspăt se înfilnește cu materialul uscat de acum, apoi se mișcă spre materialul umed și în stare umedă și rece înfilnește material complet umed. Prin aceasta se atinge o saturație a aerului mai mare și o utilizare maximală a căldurii. Materia uscată are o umiditate mai mică decât cea de la curentul direct. Neajunsul uscătoriei constă în supraîncălzirea posibilă a materialului.

Uscătoriiile cu bandă pot fi cu unul sau mai multe etaje. În cele cu un etaj materialul stă nemișcat, ceea ce înrăutățește uscarea. În uscătoriiile cu multe etaje (fig. 62) materialul se răstoarnă de pe o bandă pe alta, amestecându-se bine. Lungimea unei astfel de uscătorii este cu mult mai mică.

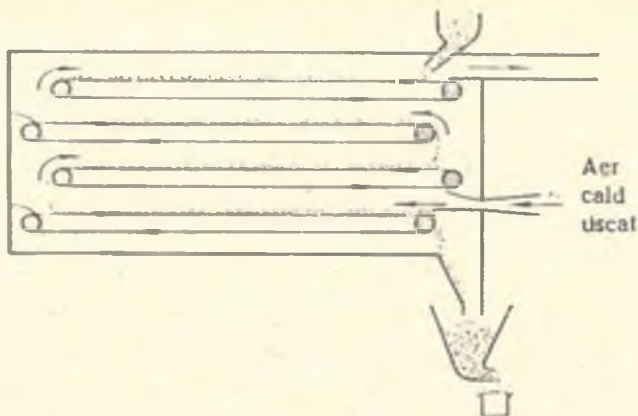


Fig. 62. Schema uscătoriei cu bandă în multe etaje

Pentru uscarea produsului vegetal în industria farmaceutică se întrebuințează pe larg uscătorile cu cinci benzi SPK-30 și SPK-45.

Ele sînt alcătuite din 5 rețele în formă de bandă rulantă, întinse pe tablă. Între despărțiturile transportorului sînt montate baterii de calorifere. Lățimea bandei la SPK-30 este de 1,25 m, lungimea de circa 5 m, suprafața totală de lucru a rețelei 30 m^2 (la SPK-45 suprafața totală este de 45 m^2). Produsul de pe transportorul de alimentare nimereste pe transportorul superior. El se mișcă cu viteza de 0,2 m/min. Produsul se descarcă de pe o bandă pe alta cu ajutorul dispozitivelor speciale de îndreptare; pentru amestecarea produsului vegetal se montează un răvășitor. Aerul trece de jos în sus prin toate zonele, încălzindu-se de 5 ori în calorifere. Aburul sub presiunea de 3-5 atmosfere se alimentează paralel în primul și al doilea calorifere; din al doilea el consecutiv trece prin al treilea, al patrulea și al cincilea calorifere. Condensatul se scoate de la primul calorifer (pe prima bandă a fost produsul vegetal cel mai umed și, deci, s-a consumat mai multă căldură) și al cincilea. Aerul se aspiră din uscătorie cu ventilatorul axial.

7.3.2.2. Uscătorii cu aeroerupție

Uscarea substanțelor solide în strat fierbînd (pseudolichefiat) se numește aeroerupție. Prin astfel de uscare are loc egalarea rapidă a temperaturii sub-

stanțelor solide și a agentului termic, atingându-se un schimb intens de căldură între fazele solidă și gazoasă, iar ca rezultat uscarea se termină în timp de câteva minute. În calitate de agent termic la uscarea substanțelor în strat fierbînd se folosesc gazele de ardere și aerul. Schema principală a uscării în strat fierbînd este arătată în fig. 63.

În camera de amestec (2) gazele fumante se amestecă cu aerul suflat de ventilator (1) și nimeresc în partea inferioară a uscătoriei, care reprezintă un cilindru sau o cameră de uscare dreptunghiulară (4) cu grătar de separare (3). Materialul ce se usucă se alimentează cu transportorul elicoidal (5) în partea superioară a camerei (4) și formează un strat fierbînd în curentul de gaze care trec prin orificiile grătarului (3). Materialul uscat se descarcă prin prag (7) în colector (8). Particulele solide, antrenate cu curentul agentului termic, se separă în ciclon (6). Uscătoria cu aeroerupție nu poate fi folosită la uscarea materialelor care nu se supun pseudolichefierii și a celor care ușor se macină, deoarece în cazul dat se mărește spontan antrenarea particulelor solide.

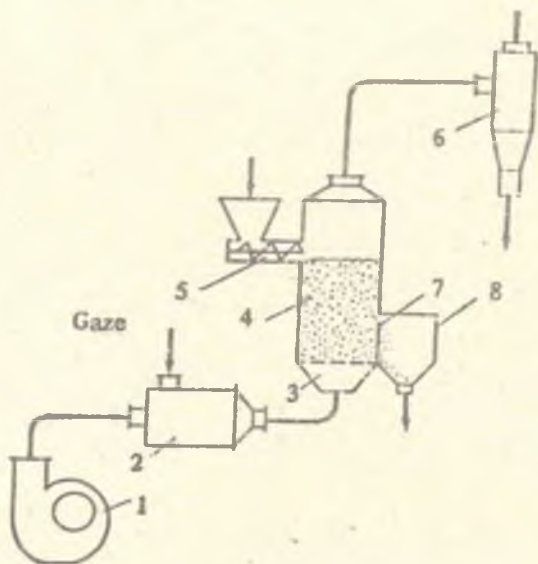


Fig. 63. Uscătorie cu aeroerupție. Lămurire în text

7.3.2.3. Uscarea cu ajutorul radiației infraroșii

Razele infraroșii sînt invizibile și au lungimea de undă de la 0,76 pînă la 400 μm . Ele se află alături de partea vizibilă a spectrului roșu și împlinesc sectorul dintre ei și undele radioului cele mai scurte. Radiația infraroșie de căldură contribuie la o înlăturare mai intensă a umidității și în cazul dat are unele priorități față de uscarea simplă. În afară de aceasta, uscătoriile cu radiație infraroșie sînt mai compacte. Uscătoria cu radiație infraroșie a găsit o largă răspîndire la uscarea granulatului.

7.3.2.4. Uscarea cu curenți de înaltă frecvență

Uscarea cu curenți de înaltă frecvență sau cu încălzitor dielectric în timpul de față se întrebuintează pe larg la uscarea diferiților dielectrici: mase plastice, rășine, lemn etc. Această metodă este cu perspectivă la uscarea granulelor în industria farmaceutică. Principiul uscării prin dielectric se bazează pe proprietatea moleculelor dielectricului de a se polariza sub acțiunea curențului electric. Viteza de polarizare a moleculelor depinde de aceea, cît de des cîmpul electric schimbă direcția sa în cea opusă. La frecvență slabă, va fi mic și numărul de rotații ale moleculelor într-o unitate de timp. O dată cu mărirea frecvenței, crește și numărul de rotații ale moleculelor. Rotația moleculelor, fiind urmată de fricția interioară, cere un consum oarecare de energie a cîmpului electric care astfel se transformă în energie de căldură. De aceea o dată cu creșterea frecvenței, va crește și cantitatea de căldură eliminată.

Folosind încălzirea dielectrică, umiditatea poate fi înlăturată la o temperatură relativ joasă, uscarea durează timp scurt, o dată și uniform pe toată grosimea materialului. Momentul prețios mai constă în aceea că se poate efectua alegerea încălzirii diferitelor ingrediente, care intră în componența materialului neomogen, prin alegerea frecvenței oscilațiilor.

7.3.2.5. Uscarea prin sorbție

Umiditatea din capilarele umede poate fi înlăturată și fără aducerea energiei de căldură. Bunăoară, umiditatea poate fi înlăturată prin adsorbția cu ajutorul adsorbentului. În fig. 64 este prezentată schema de lucru a dula-

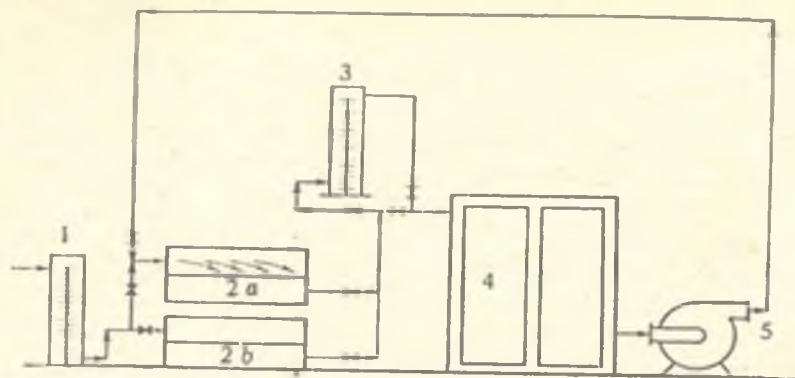


Fig. 64. Uscătorul cu coloane de silicagel. Lămurire în text

pului de uscare cu adsorbent silicagel. Silicagelul – gel anhidru și călit al acidului silicic ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) – posedă proprietăți vaste de adsorbție. Aerul aspirat în instalație cu ajutorul pompei (5) consecutiv trece prin calorifer (1), unde se încălzește, apoi prin coloana cu silicagel (2a), fiind bine uscat nimereste în camera uscătoriei (4). Aerul umed din uscătorie se îndreaptă în coloana cu silicagel (2a), unde se eliberează de umiditate și după ce se încălzește în calorifer (3) se întoarce în uscătorie. Astfel se creează o circulație continuă a aerului uscat și cald, care asigură uscarea rapidă a granulatului (în termen de 1-2 ore). În instalația de uscare, de obicei, sînt două coloane de silicagel, care lucrează pe rînd. Cînd coloana (2a) își consumă proprietatea de adsorbție, în lucru se cuplează adsorbitorul 2b, iar adsorbitorul 2a se regenerează prin călirea silicagelului pînă la temperatura de 300°C .

Astfel se reduce complet atît structura, cît și capacitatea de adsorbție. Dulapurile de uscare cu coloane de silicagel se folosesc pe larg în industria farmaceutică la uscarea granulatului. Coloanele cu silicagel pot fi folosite pentru uscarea substanțelor, care conțin extragenți de preț (alcool, eter etc.). În cazul dat silicagelul va adsorbi amestecul de vapori și extragent. După ce toată activitatea silicagelului va fi epuizată, prin coloana deconectată se alimentează abur. Străbătînd stratul de silicagel, aburul desorbează adsorbitorul (bunăoară, alcoolul) și îl transportă în condensator. Mai departe adsorbitorul se regenerează prin călire.

7.3.2.6. Uscarea ultrasonoră

În afară de metodele descrise, în industria farmaceutică în ultimul timp se folosește și uscarea în cîmpul acustic cu oscilații audibile sau ultrasonore. S-a stabilit că pentru o uscare mai eficientă cu ajutorul ultrasunetului sînt mai potrivite frecvențele de 6-8 kHz.

Fenomenul fizic al uscării cu ajutorul sunetului pînă în prezent nu-i stabilit, însă sînt un șir de ipoteze, care lămuresc unele cazuri particulare.

În fig. 65 este prezentată uscătorul pentru materialele pulverulente. Sunetul se obține cu ajutorul sirenei – fluierului cu jet de gaz. Aerul uscat, amestecînd materialul, îl impune să "fiarbă", formînd un strat pseudolichefiat (pat fluidizat). O sirenă este instalată lateral, astfel încît prinde maximal toată suprafața. Cînd materialul uscat începe a se ridica în sus, el nimereste sub acțiunea cîmpului acustic al sirenei a doua. Astfel particulele se aglomerează și nimeresc în buncărul de descărcare.

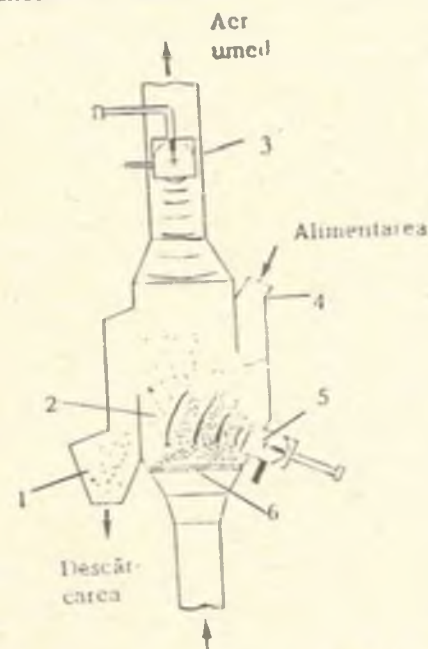


Fig. 65. Uscător ultrasonor: 1 – buncăr; 2 – cilindru; 3, 5 – sirene; 4 – alimentator; 6 – grîtar

7.3.3. Uscarea lichidelor

Uscarea lichidelor poate avea loc alături în uscătoarele prin contact, cât și în cele serier.e.

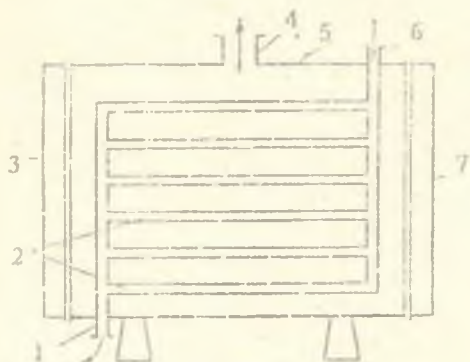
7.3.3.1. Uscarea în uscătoarele prin contact

În uscătoarele prin contact se usucă extractele concentrate preliminar. Ca și la vaporizare, din cauza substanțelor termolabile, uscarea se efectuează la temperatură scăzută, care se atinge prin crearea de vid. Calitatea produsului obținut (extract uscat) depinde de temperatura de încălzire. Cu cât este mai mare supraîncălzirea lichidului, cu atât mai mult se descompune produsul. Uscătoarele prin contact pot fi cu acțiune continuă și încontinuu. Dintre primele fac parte dulapurile de uscare sub vid (etuvele), celelalte sînt uscătoarele cu cilindri (valțuri) prin vid.

Dulapul de uscare sub vid. Construcția uscătoriei este arătată în fig. 66. Dulapul este înzestrat din ambele părți cu două uși (3, 7), astfel încărcarea și descărcarea uscătoriei poate fi efectuată o dată din ambele părți. În uși sînt montate ferestruici. Vidul se formează prin ștuț (4) cu ajutorul pompei, condensatorului și colectorului conectat. Deoarece se usucă extracte dense, care conțin puțină apă, poate fi instalat un condensator prin amestec. Încălzirea plitelor (2) se face cu ajutorul aburului, care se alimentează prin țeava

superioară (6); condensatul și gazele necondensate sînt scese prin țeava de scurgere (1). O astfel de alimentare a aburului duce la o încălzire neuniformă a plitelor și la o uscare neuniformă. În construcțiile noi aburii se alimentează simultan atât în plitele superioare, cât și în cele inferioare. Corpul dulapului se confecționează din fontă.

Uscarea în dulapurile de uscare sub vid se face astfel.



lapul gol, fără lichid. În același timp se pregătește materialul, adică se umplu tăvile sau ceștile plate cu lichid de uscat. Ceștile nu trebuie să fie foarte pline. Aceasta preînlămpină ridicarea puternică a lichidului și lipirea lui de raftul superior. Trebuie să se menționeze că pentru obținerea unui produs ușor și pufos, spuma la uscare este necesară. Lichidele dense se ung într-un strat subțire pe fundul ceșcuței, deoarece cu cât este mai subțire stratul, cu atât mai repede are loc uscarea și cu atât mai ușor este produsul uscat. Ceștile umse se introduc repede în dulapul cald și se închid bine ușile. Se conectează pompa cu vid. Uscarea se urmărește prin ferestruici. Dacă ea are loc iute, se introduce aer. Temperatura de uscare se menține la 45-46°C, apoi se ridică la 55-60°C. Temperatura talerelor este 90-95°C. Durata uscării – circa 4 ore. Când uscarea se termină, alimentarea cu abur se deconectează și dulapul se răcește. Se închide robinetul conductei de aspirație și se introduce aerul, egalând astfel presiunea. Apoi se deschid ușile dulapului, se scot ceștile și se descarcă conținutul. Dulapurile de uscare sub vid sînt răspîndite pe larg la uscarea celor mai diverse materiale.

Uscătorile cu cilindri sub vid. Reprezintă niște cilindri (valțuri) metalici care se învîrtesc lent și sînt încălziți din interior. Viteza de rotație și temperatura lor se reglează astfel, încît lichidul, fiind umezit în strat subțire, s-ar usca înainte ca valțul să facă o rotație deplină. Materialul uscat se curăță de pe cilindri cu o racletă (îăzuitor). Cunoaștem cîteva construcții de uscătorii de acest tip.

Uscătorie cu un cilindru înbarcat (fig. 67, a). Această uscătorie se folosește numai pentru soluții diluate sau extracte.

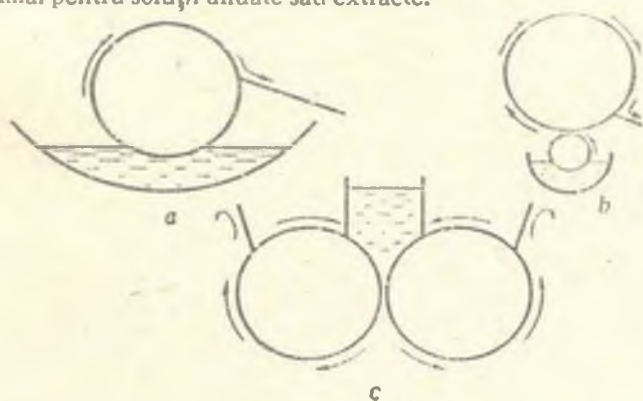


Fig. 67. Tipuri de uscătorii cu cilindri. Lămurire în text

Uscătorie cu un cilindru neîmbarcat (fig. 67, b). Între cilindru și lichid este un cilindru de alimentare, cu ajutorul căruia se reglează grosimea stratului de lichid. În cazul dat se exclude supraîncălzirea. Această uscătorie este mai rațională decât cea precedentă.

Uscătorie cu două valțuri (fig. 67, c; 68). Valțurile se rotesc în direcții opuse. Lichidul se alimentează în spațiul dintre ele. Grosimea stratului se regulează prin distanța dintre cilindri. În interiorul capotei (1) se rotesc doi cilindri (3), încălziți din interior cu vaporii, alimentați prin conducta de aburi. Totodată, aburul se alimentează în cămașa capotei, datorită căruia se preîntîmpină răcirea și condensarea aburilor pe suprafața capotei. Condensatul din valțuri și cămașă se scoate prin evacocondensator. Extractul se absoarbe în uscătorie din colector (5) prin conductă cu ajutorul vidului din linie (10). Crusta uscată de extract uscat se curăță cu racleta (4), care se apasă pe cilindri cu ajutorul unui șurub. Extractul uscat se culege în colector (2). Uscarea este urmărită prin ferestruici speciale. Aburii sînt aspirați din uscătorie prin țeava liniei de vid. Mai întîi ei pătrund în desprăfuitor (6), mai apoi sînt îndreptați în condensatorul tubular (7), răcit ca și desprăfuitorul cu apă rece. Din colectorul condensatorului (7) cu ajutorul rotorului (8) pompei sub vid aerian se scoate aerul, care prin oala de siguranță (9) nimereste în pompa pneumatică (10), de unde aerul este aruncat cu pistonul în atmosferă printr-un ștuț. Apa care răcește pompele se alimentează din conducta de apă. Cilindrii de uscare se rotesc în uscătorie cu o viteză de 4-8 turații/min. Astfel, durata uscării se află în limitele 15-75 sec. Productivitatea — 40-50 kg/m² pe oră cu condiția, că uscătoria se alimentează cu extract anterior concentrat (30-50%).

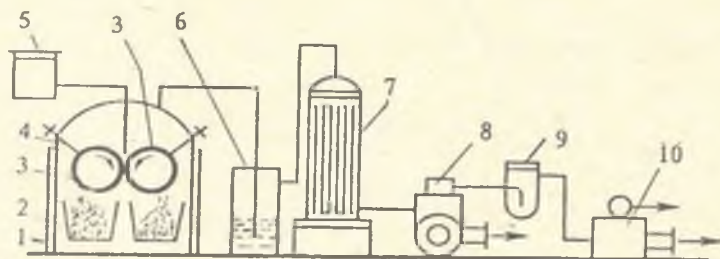


Fig. 68. Schema uscătoriei cu vid cu două valțuri. Lămurire în text

7.3.3.2. Uscarea prin atomizare sau nebulizare

Este unul din procedeele preferate pentru uscarea produselor ușor alterabile, cum sînt unele soluții extractive care nu pot fi uscate cu sisteme comune fără a suferi modificări mai mult sau mai puțin profunde.

Acest sistem este bazat pe dispersarea lichidului sub formă de mici picături și o uscare rapidă (pînă la 1-2 secunde) a acestora cu ajutorul unui curent de aer cald. Pulverizarea fină a lichidului are drept scop mărirea suprafeței de contact cu aerul cald care constituie agentul de uscare.

Nebulizarea lichidului este obținută cu diverse sisteme dintre care cele mai importante sînt:

- un disc care se învîrtește cu viteză înaltă — 10 000 — 20 000 turații/min., care transformă produsul lichid dispersat sub forma unui nor fin în pulbere, iar acesta este uscat de un curent de aer cald care circulă de jos în sus;

- un injector prin care este forțat să treacă lichidul cu presiune înaltă de 30-200 atmosfere, iar nebulizatul obținut este uscat de un curent de aer cald.

Pentru industria farmaceutică este mai potrivit uscătorul cu discuri. Construcția unei asemenea uscătorii este prezentată în fig. 69.

Extractul necesar pentru uscat din colector (6) nimereste în camera de uscare (5) pe discul de atomizare (4), care se rotește cu o viteză de 20 000 turații/min. Prin intermediul forței centripete lichidul se aruncă de pe disc cu o

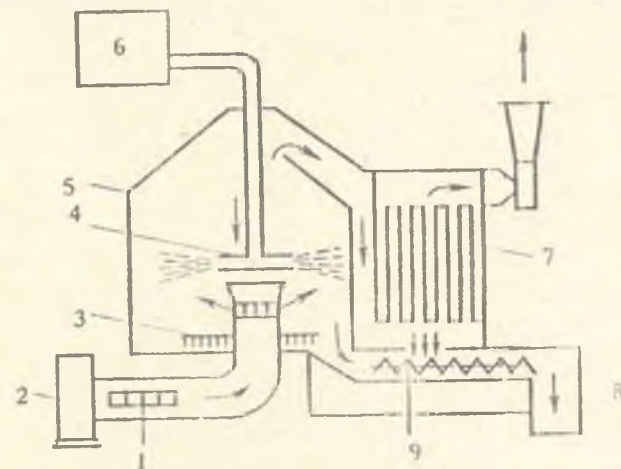


Fig. 69. Schema uscătoriei prin nebulizare cu discuri. Lămurire în text

viteză mare și transformându-se în pulbere fină formează în jurul discului o zonă orizontală de nor. Diametrul picăturilor în cazul dat este de 10-50 μm , astfel suprafața totală la 1 l de lichid transformat în nor fin atinge 600 m^2 . Aerul se adsoarbe în uscătorie cu ajutorul ventilatorului (2). Trecînd prin calorifer (1), aerul fierbinte nimereste în cameră mai jos de discul rotitor și se mișcă în sus prin spațiul format de norul de ceață. Din cauza suprafețelor mari are loc o vaporizare extrem de energică a umidității. Picăturile de lichid timp de 0,01-0,04 secunde se usucă. Temperatura aerului alimentat, de obicei, atinge 150°C. Supraîncălzirea însă nu are loc, deoarece, mai întîi, durata expozității de uscare este mică, mai apoi, particulele nu pot avea temperatură mare, cît în ele e prezentă apa. Supraîncălzirea se preîntîmpină prin aceea că aerul, trecînd prin zona de ceață, la rîndul său, se răcește. Produsul uscat prezintă o pulbere fină. Pulberea care cade jos se mătură cu ajutorul periuțelor (3) rotitoare și prin orificiul de pe podea nimereste la șnec (9) și mai departe în colector (8). Însă o mare cantitate de substanță uscată în formă de pulbere fină rămîne suspendată în curentul de abur și gaze. Acest curent nimereste în instalația de filtrare (7), alcătuită dintr-un șir de filtre-saci, care rețin pulberea. Bătătoarele ce lucrează automat scutură pulberea pe șnec, unde se mișcă majoritatea produsului uscat.

Produsul uscat, obținut la uscarea extractelor, deseori este higroscopic și se umezește, transformîndu-se în mase aglutinante. În legătură cu aceasta, e necesar a face deosebire între uscarea substanțelor umede și cele higroscopice. La substanțele umede toată umiditatea este liberă și deci la mare nevoie poate fi înlăturată complet. Cît privește substanțele higroscopice, ele au proprietatea de a conține o cantitate de umiditate, aflată în stare de echilibru cu aerul umed. Dacă din așa substanță se va înlătura toată umiditatea, atunci, fiind în contact cu aerul, substanța uscată higroscopică va absorbi umiditatea din aer pînă cînd va obține umiditatea "higroscopică". O astfel de trecere a conținutului de umiditate, după care va urma starea umedă, se numește *punct higroscopic*. De aceea, uscînd extractele vegetale, trebuie de știut cît de higroscopic este extractul și care este punctul lui higroscopic. Dacă uscarea are loc mai jos de punctul higroscopic, extractele uscate trebuie colectate în rezervoare închise sau să fie închise etanș în recipiente imediat după uscare.

7.3.3.3. Uscarea prin sublimare (lioofilizarea)

Schema principală a uscării prin liofilizare cu frigorifer și compresor este prezentată în fig. 70. Camera (1) de uscare este unită cu condensatorul (2), pompa de vid (3), frigorigerul (4) și pompa (5) pentru circulația saramurii. Pentru înlăturarea continuă a gheții formate în frigorifer se montează două condensatoare, care lucrează și se dezgheață pe rînd.

Produsele uscate, ce se obțin în urma sublimării, păstrează complet calitatea lor (culoarea, mirosul, solubilitatea, proprietățile alimentare etc.) și pot fi conservate timp îndelungat. În prezent astfel se usucă preparatele medicamentoase, sensibile la temperaturi înalte care pierd spontan proprietățile lor calitative la uscarea termică (antibioticele, plasma sanguină, fermenții, preparatele bacteriene etc.).

Liofilizarea se bazează pe evaporarea directă a umidității care se solidifică prin răcire fără ca produsul să treacă prin faza lichidă. Uscarea are loc la trecerea umidității (apa) din stare solidă direct în abur. Prin sublimare se înlătură 98-99% de apă. Înghețînd produsul, materialul se fixează în formă de "schelet", care păstrează volumul spațiului și după uscare; preparatele se transferă în aerogel (masă poroasă). În timpul uscării substanța se află timp îndelungat la temperatură joasă de circa -20 -30°C . La asemenea temperatură reacțiile chimice se opresc sau nu au loc defel. Spre sfîrșit, temperatura de obicei se ridică pînă la $+30 - 50^{\circ}\text{C}$, însă reacțiile chimice în cazul dat nu au loc din cauza cantității mici de umiditate.

Uscarea materialelor biologice prin liofilizare are loc la presiunea aerului $10^{-1}-10^{-3}$ mm Hg, cînd concentrația oxigenului este de zeci de mii de ori mai

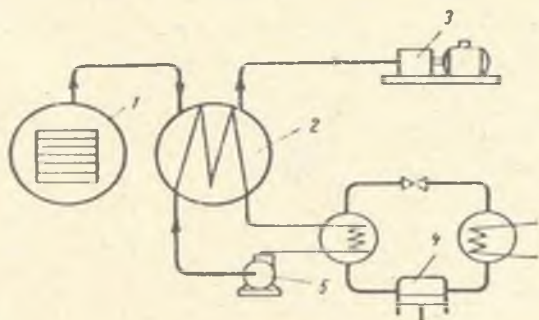


Fig. 70. Schema uscătoriei prin liofilizare (sublimare). Lămurire în text

mică decât la presiunea atmosferică. În condițiile date viteza proceselor de oxidare în materialul uscat se micșorează considerabil.

Datorită particularităților descrise mai sus, la uscarea prin sublimare se creează condiții prielnice de păstrare a proprietăților specifice ale celor mai sensibile la căldură preparate biologice și organisme simple vii.

Evaporînd apa, numărul maximal al fazelor, aflate concomitent în echilibru, nu poate fi mai mare de 3 (fazele solidă – gheața, lichidă – apa și gazoasă – aburul). Numărul de faze, care pot exista concomitent în echilibru, depinde de temperatură și presiune.

Temperatura și presiunea prezintă variabilități de sine stătătoare, care caracterizează starea sistemului. Existența concomitentă (simultană) în echilibru a gheții, apei și a aburului poate fi numai în așa-numitul punct triplu aflat la presiunea de $610,048 \text{ N/m}^2$ și temperatura de $0,0075^\circ\text{C}$. Funcția stării de temperatură și presiune este prezentată în fig. 71.

Liniile OA, OB și OC împart diagrama în trei cîmpuri, fiecare corespunzînd la o fază concretă. În limitele temperaturii și presiunii, mărginite de liniile OC și OA, apa se va afla numai în faza lichidă, între liniile OB și OA – numai în formă de abur, iar între OB și OC – numai în stare solidă. Fiecare din cele trei cîmpuri ale diagramei corespunde la o stare stabilă a uneia dintre cele trei forme ale apei. La temperaturi și presiuni, care corespund exact liniilor

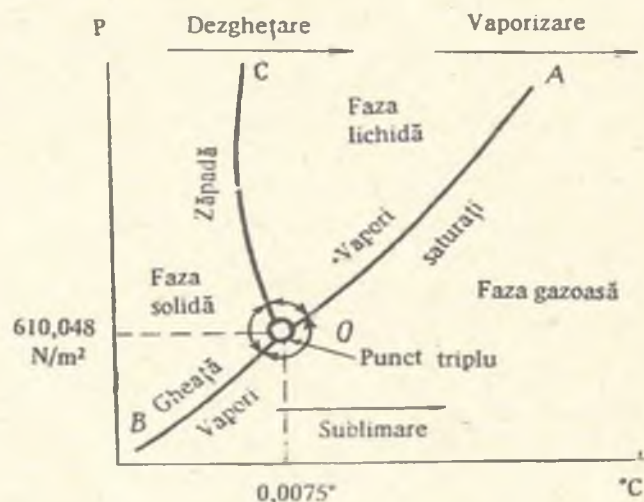


Fig. 71. Diagrama fazelor stării apei. Lămurire în text

de separare, vor fi în echilibru deja două faze. Astfel pe linia OA în echilibru va fi apa și aburul. Linia OB pe diagramă prezintă curba sublimării.

La temperaturile și presiunile care corespund acestei curbe gheața și aburul se vor afla în echilibru între ele. Frontiera de sus a sublimării se află la temperatura de 0°C și presiunea de $610,048 \text{ N/m}^2$. Limita de jos a sublimării teoretic se determină prin zero absolut. În condiții practice de sublimare diapazonul de temperaturi și presiune este limitat.

Mărimile cantitative reprezentate mai sus de existența fazelor fac parte din sistemul alcătuit dintr-un singur component – apa. Uscînd material biologic, sistemul este mai compus, deoarece este alcătuit din soluții apoase ale unui șir de substanțe organice și anorganice. În aceste cazuri existența în echilibru a sistemului dintre gheață–abur ori soluție–abur va fi limitată de alte mărimi de temperaturi și presiune, deoarece punctul de îngheț al soluțiilor este mai jos decât al apei curate, iar punctul de fierbere corespunzător – mai jos. Însă caracterul legitim, de obicei, rămîne același, schimbîndu-se puțin numai mărimile absolute de trecere a punctelor soluțiilor.

7.3.3.4. Uscarea ultrasonoră

Procedeul deshidratării lichidelor cu ajutorul ultrasunetului, în principiu, nu se deosebește cu nimic de schema tehnologică de obținere a aerosolilor (sisteme de dispersie de tip lichid/gaz). Utilajele folosite pentru a emite sunete pot fi atât pneumatice, cît și magnitostriecte. Uscarea ultrasonoră a lichidelor depinde de proprietățile fizico-chimice (viscozitatea, tensiunea vaporilor, tensiunea superficială) care caracterizează indicii sistemelor emițătoare, proprietățile fizice ale parametrilor mediului gazos. Intensificarea schimbului de căldură în aceste aparate este mare. Bunăoară, viteza de evaporare a metanolului și acetonei crește de 8-20 ori. Omogenitatea picăturilor obținute se atinge la frecvența de 20-50 kHz și mărimea lor de la 50 pînă la $1 \mu\text{m}$. Aerosolul obținut în condiții speciale se usucă momentan.

7.3.3.5. Deshidratarea cu ajutorul substanțelor deshidratante

Dintre substanțele deshidratante fac parte calciul clorid, natriul sulfat, varul, acidul sulfuric concentrat etc. Deși această metodă de uscare

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

Capitolul 8

SOLVENȚI ȘI EXTRAGENȚI

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

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

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

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

8.1. APA

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

8.1.1. Apa purificată obținută prin distilare (Aqua purificata)

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

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

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

Aprecierea apei ca solvent și extragent este următoarea:

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

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

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

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

Din punct de vedere farmacologic apa este indiferentă.

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

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

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

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

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

8.1.1.1. Acvadistilatoarele în coloană cu trei trepte

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

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

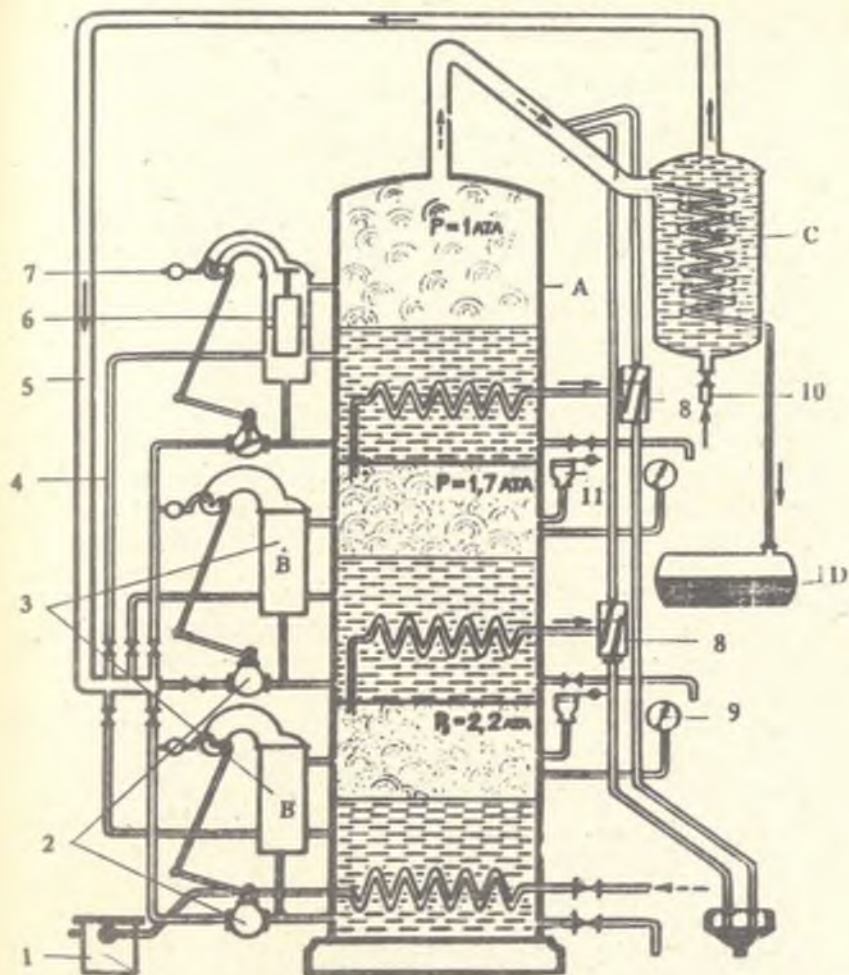


Fig. 72. Schema aparatului în coloană cu trei trepte: A – coloana; B – reglator automat al nivelului apei; C – condensator; D – rezervor. 1 – evacocondensator; 2 – reglatorul alimentării cu apă; 3 – reglatorul nivelului apei; 4 – țevă; 5 – țevă de alimentare cu apă; 6 – supapă; 7 – contra-greutate; 8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

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

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

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

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

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

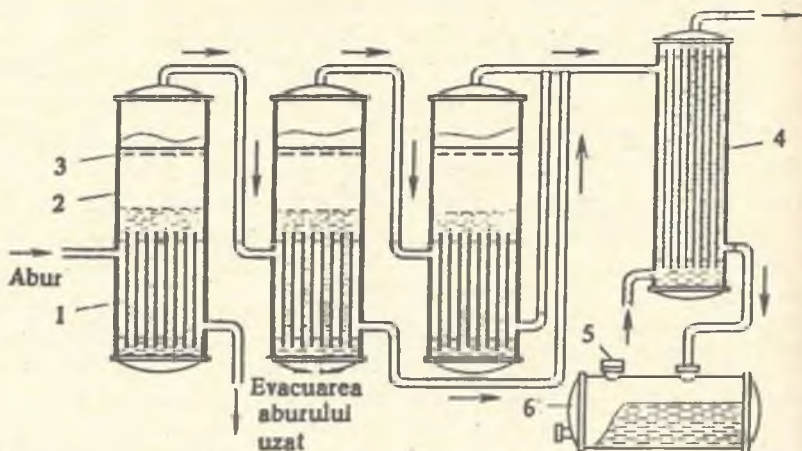


Fig. 73. Schema instalației cu efect multiplu. Lămurire în text

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

8.1.1.3. Acvadistilatorul "Finn-aqua"

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

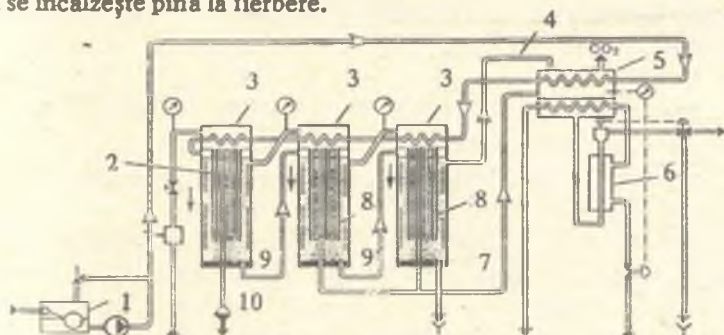


Fig. 74. Schema acvadistilatorului "Finn-aqua". Lămurire în text

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

8.1.1.4. Acvadistilatorul prin termocompresare al firmei italiene "Bonapace"

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

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

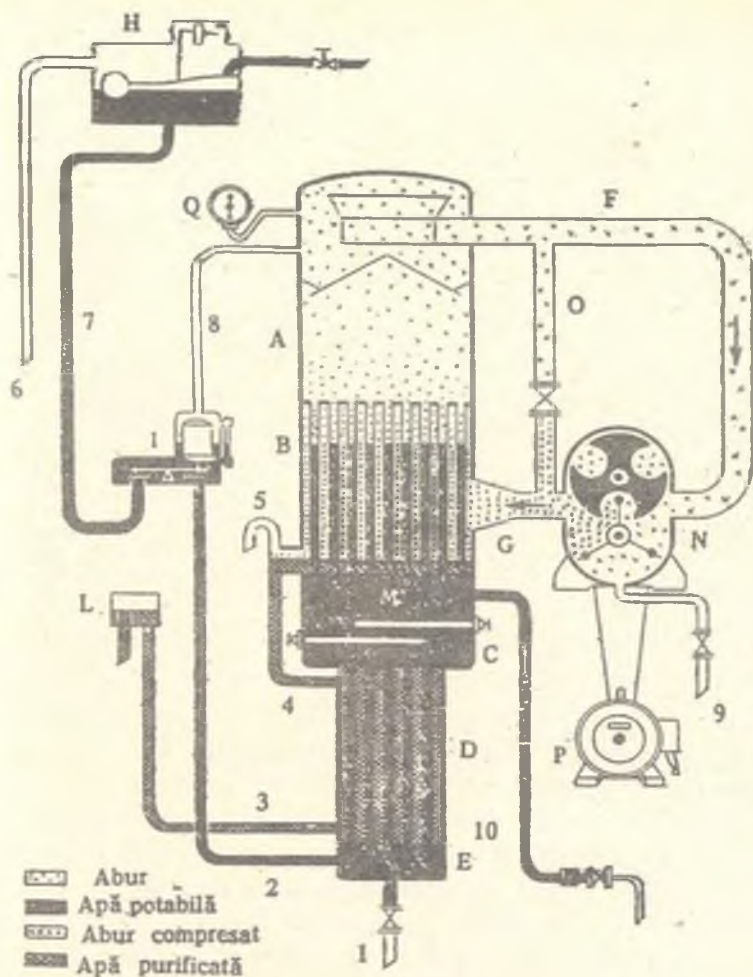


Fig. 75. Schema acvdistilatorului prin termocompresare "Bonapace": A — spațiu de aburi; B — vaporizator; C — camera de încălzire; D — condensator-refrigerent; E — camera alimentatorului cu apă rece din conductă urbană; F — conductă de aburi; G — alimentarea cu aburi compresat; H — regulatorul alimentării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

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

8.1.2. Apa purificată obținută prin demineralizare (Aqua demineralizata)

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

8.1.2.1. Demineralizarea în filtrele cu cationiți și anioniți

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

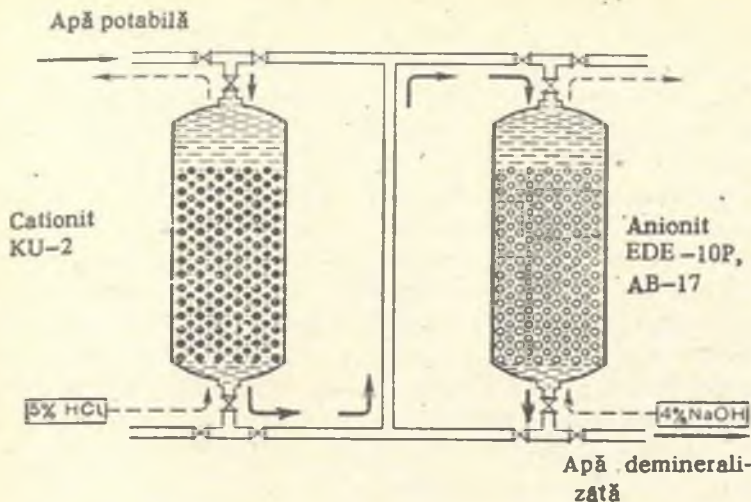


Fig. 76. Instalația pentru obținerea apei demineralizate

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

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

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

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

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

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

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

8.1.2.2. Prepararea apei demineralizate prin electroodializă

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

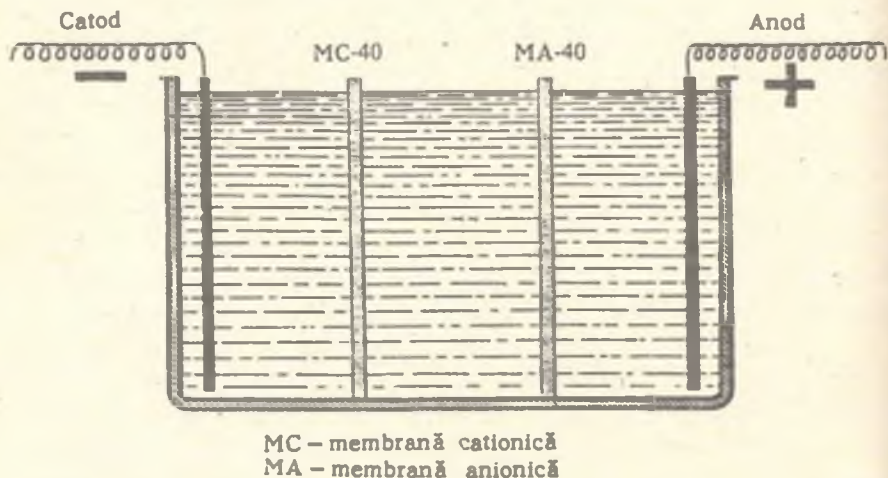


Fig. 77. Schema electroodializei la obținerea apei demineralizate

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

8.1.2.3. Prepararea apei demineralizate prin osmoza indirectă

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

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

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

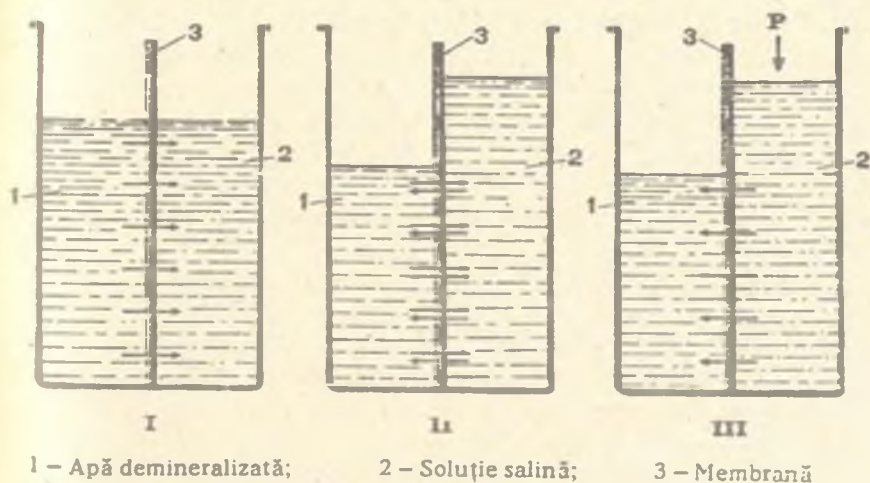


Fig. 78. Schema osmozei directe și indirecte la obținerea apei purificate

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

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

8.1.3. Purificarea apei prin ozonizare și iradierea ultravioletă

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

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

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

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

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

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

8.2. GAZELE LICHEFIATE

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

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

8.3. ALCOOLUL ETILIC (SPIRITUS AETHYLICI)

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

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

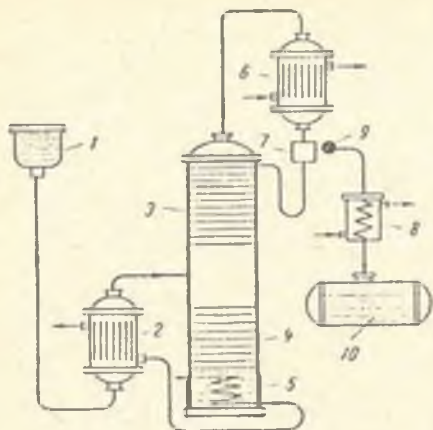


Fig. 79. Schema instalației de rectificare:
1 – buncăr; 2 – schimbător de căldură;
3 – coloană de întărire; 4 – coloană de
epuizare; 5 – fierbător; 6 – deflegmator;
7 – buclă de distribuție; 8 – răcitor;
9 – ștuț de reglare a probei distilatorului;
10 – rezervor

8.3.1. Rectificarea

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

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

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

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

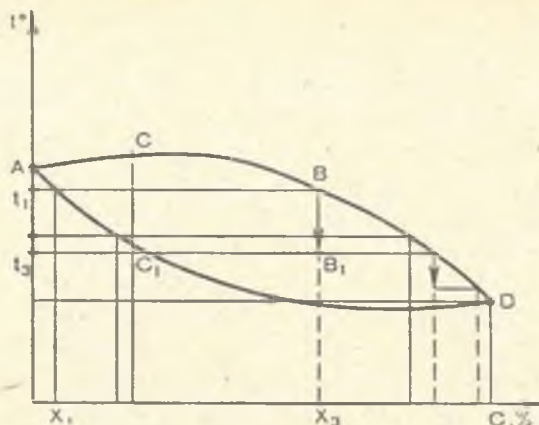


Fig. 80. Diagrama "Compozență-proprietăți". Lămurire în text

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

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

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

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

Încălzind amestecul inițial de componența X_1 pînă la temperatura t_1 , obținem componența vaporilor X_2 , aflată în echilibru cu lichidul, îmbogățit cu componentul ușor volatil (etanol). La condensarea parțială a acestor vaporii $B - B_1$ în distilat trece mai mult componentul greu volatil, iar în faza gazoasă rămîne mai mult cel ușor volatil, însă temperatura de fierbere a distilatului obținut va fi mai joasă decât temperatura de fierbere a amestecului inițial. Condensînd parțial vaporii mai departe, bogății în componentul ușor volatil, obținem distilat cu o temperatură de fierbere și mai joasă (t_3) decât cea precedentă, iar vaporii se vor îmbogăți cu componentul ușor volatil ș. a. m. d. pînă vom obține amestec de fierbere inseparabil (azeotrop).

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

8.3.2. Instalații de rectificare

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

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

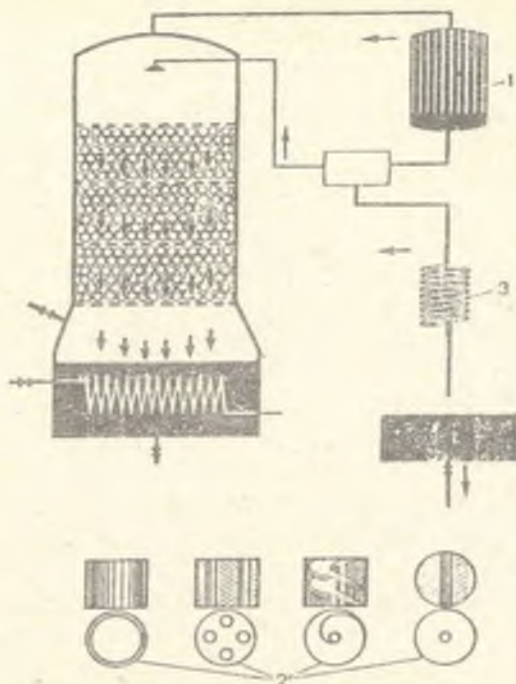


Fig. 81. Schema coloanei de rectificare cu ajuta: 1 — deflegmator; 2 — ajutațe; 3 — refrigerent final

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

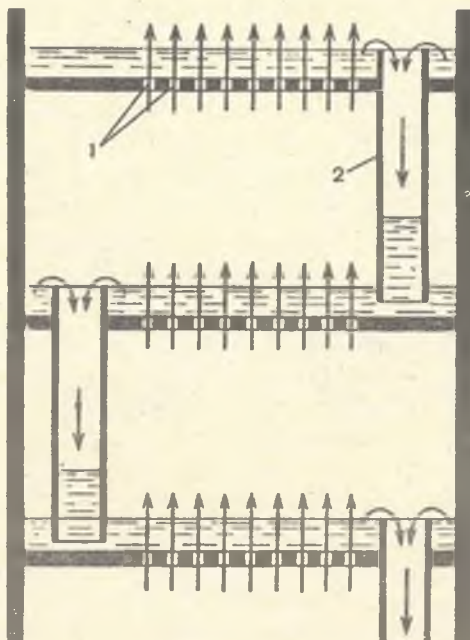


Fig. 82. Schema coloanei de barbotare (cu site): 1 – disc perforat; 2 – țevă de scurgere

8.3.2.1. Coloane cu ajutaje

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

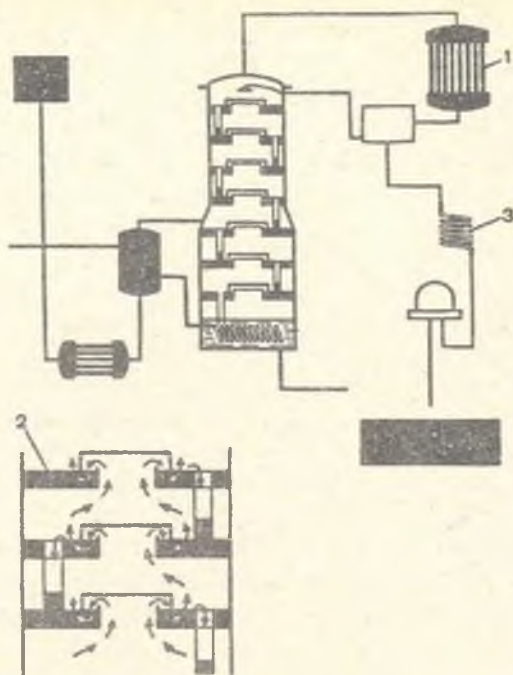


Fig. 83. Schema coloanei de barbotare (cu clopot): 1 — deflegmator; 2 — clopotul-disc; 3 — refrigerent final

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

8.3.2.2. Coloane de barbotare

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

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

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

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

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

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

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

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

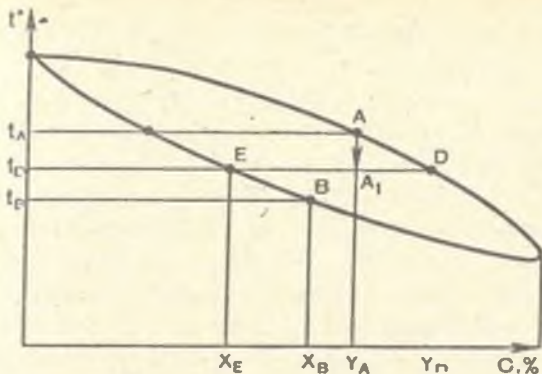


Fig. 84. Diagrama "Componentă - proprietăți" (a doua diagramă). Lămurire în text

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

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

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

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

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

Calitatea alcoolului rectificat se reglementează de farmacopee.

8.3.3. Etanolul ca extragent și solvent

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

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

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

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

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

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

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

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

8.3.4. Tăria etanolului

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.3.5. Măsurarea și păstrarea etanolului

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

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

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

8.4. ALȚI SOLVENȚI ȘI EXTRAGENȚI ORGANICI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cloroformul (CH_2Cl_3). Se folosește cloroformul care corespunde cerințelor monografiei farmaceutice "Chloroformium". Densitatea relativă 1,474–1,483. Temperatura de fierbere $59,5-62^\circ\text{C}$. Se amestecă în toate raporturile cu etanolul, eterul, benzenul, uleiurile vegetale și cele eterice. Este greu solubil în apă (1:200), nu se amestecă cu glicerolul.

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

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

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

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

8.5. SOLVENȚI NEAPOȘI MODERNI ȘI SOLUBILIZATORI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Solvenții, după polaritatea lor, se împart în:

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

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

Proprietățile chimice ale solvenților nepolari.

Dintre proprietățile chimice care trebuie reținute, alegînd solvenți

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

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

- uleiuri vegetale;
- alcooli (monohidroxilici și polihidroxilici);
- eteri și esteri;
- dioxolani și dioxani;
- amide;
- sulfoxizi și sulfoni.

8.5.1. Uleiurile vegetale

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

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

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

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

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

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

8.5.2. Alcoolii

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

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

Dintre alcoolii monohidroxilici cel mai răspîndit este etanolul, din cei polihidroxilici – propilenglicolul, glicerolul și polietilenglicolul.

8.5.2.1. Etanolul

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

8.5.2.2. Propilenglicolul

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

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

8.5.2.3. Polietilenglicolii (PEG)

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

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

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

8.5.3. Esterii

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

8.5.3.1. Benzilbenzoatul

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

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

8.5.3.2. Etilacetatul

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

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

8.5.3.3. Etiloleatul

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

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

8.5.4. Amidele

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

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

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

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

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

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

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

Capitolul 9

PREPARATELE EXTRACTIVE DIN PRODUSE VEGETALE

La medicamentele extractive de origine vegetală, producția cărora este organizată în condiții de uzină, se referă tincturile, extractele, preparatele maximal purificate și preparatele unor substanțe individuale. În unele manuale și monografii aceste medicamente se întâlnesc sub denumirea de "preparate galenice" – astfel numite în cinstea renumitului savant roman, medic și farmacist Claudius Galenus (131–201 e.n.). Preparatele galenice sub formă de infuzii, decocturi, tincturi și extracte fluide, moi sau uscate, obținute din plante, multe secole au fost utilizate pe scară largă în medicină. Însă apariția substanțelor pure, rezultate prin sinteză sau prin extracție, realizate în medicamente standardizate și stabile, a pus în declin utilizarea produselor extractive din plante.

În același timp valoarea preparatelor extractive nu poate fi neglijată, deoarece prin extracție se obține un total de principii active care posedă o activitate terapeutică mai completă și deseori sînt preferabile substanțelor sintetizate sau izolate.

În evoluția preparatelor extractive putem observa schimbări atît în metodele de preparare, cît și în utilizarea de diferiți extragenți. Astfel, preparatele tipice perioadei lui Galenus se obțineau din produse vegetale prin intermediul vinului, oțetului, mierii, uleiului, numite vinuri medicinale, uleiuri medicinale, miere oțetită etc.

În epoca dezvoltării farmaciei, strîns legată de numele renumitului medic arab Avicena, au apărut asemenea preparate galenice cum sînt apele aromate, obținute prin antrenarea cu vapori de apă a uleiurilor eterice din plantele eterooleaginoase, siropurile, esențele etc.

Obținerea etanolului de către alchimistul francez R.Lulli a deschis o nouă etapă în perfecționarea preparatelor extractive. Etanolul s-a dovedit a fi un extragent care permite a extrage o gamă destul de largă de principii active și a obține preparate stabile. Astfel au apărut tincturile și extractele care se folosesc pînă în prezent.

Prin anii 60 ai sec. XIX au apărut noi preparate extractive numite și preparate neogalenice care se deosebesc de cele galenice prin aceea că sînt parțial sau maximal purificate de substanțele balast.

Preparatele extractive tradiționale includ atît preparate lichide obținute în urma extracției fără înlăturarea extragentului (tincturi), cît și preparate la care în procesul preparării solventul parțial sau total este îndepărtat (extracte fluide, moi sau uscate).

Procesul de extracție este procesul de bază la obținerea preparatelor extractive, de aceea îl vom examina mai detaliat.

9.1. BAZELE TEORETICE ALE PROCESULUI DE EXTRACȚIE

Scopul extracției este de a epuiza produsul vegetal și de a separa cantitativ componentele solubile cu acțiune farmacodinamică bine determinată. Printre grupele cele mai importante de principii active care pot fi extrase se numără heterozidele, saponizidele, uleiurile volatile etc. Concomitent produsele vegetale conțin și cantități însemnate de substanțe inerte din punct de vedere farmacologic care pot dificulta procesul și constituie un balast. La această grupă se referă albuminele, proteinele, pectinele, celuloza, gumele, amidonurile etc. De aceea un rol important în procesul de extracție îl au selectarea principiilor active de cele inerte și obținerea unui produs maximal eficace și stabil.

În procesul extracției predomină fenomenele de difuziune (schimb de substanțe) bazate pe echilibrarea conținutului de substanțe dintre soluția din celulele produsului vegetal și a extragentului.

La obținerea produselor extractive procesul de extracție, de obicei, are loc în sistemul corp solid-lichid. Extracția în sistemul lichid-lichid se utilizează doar în cazul purificării extractului obținut din produs vegetal, cît și la obținerea substanțelor individuale.

Spre deosebire de procesul de dizolvare, la care trecerea în solvent a substanței este totală, la extracție are loc doar un transfer parțial formînd, de obicei, două faze: soluția principiilor active în celulele și spațiul intercelular din produsul vegetal gonflat și soluția de substanțe extractive în extragent, care spală produsul vegetal.

Transferul dintr-o fază în alta are loc atît timp, cît ele au o diferență de concentrație care este forța motrice a procesului de extracție.

Transportul substanțelor extractive în extragent are loc în urma difuziunii moleculare și convective.

Difuziunea moleculară are loc de obicei în repaus macroscopic ca rezultat al mișcării haotice, neregulate a moleculelor aflate la frontiera dintre faze.

Acest proces de difuziune matematic poate fi exprimat prin ecuația legii lui Șciukarev-Fikk

$$dm_s = -D_s \frac{P_{s_1} - P_{s_2}}{l} ds d\tau,$$

unde: D_s - coeficientul difuziunii moleculare care reprezintă cantitatea de substanță (kg) difuzată în timp (s) prin suprafața de 1 m^2 , grosimea stratului de 1 m și diferența de concentrații de 1 kg/m^3 ; dm_s - masa substanței difuzate, kg; $P_{s_1} - P_{s_2}$ - gradientul de concentrație, kg/m^3 ; ds - suprafața de contact a fazelor, m^2 ; l - grosimea stratului, m; $d\tau$ - timpul de difuziune, s; semnul (-) orientează procesul de extracție în direcția micșorării concentrației (din celulă).

Conform relației de mai sus, cantitatea de principii active difuzată în extragent este direct proporțională cu diferența de concentrații, suprafața de contact a fazelor, timpul de difuziune, coeficientul de difuziune și invers proporțională grosimii stratului.

Difuziunea convectivă are loc în urma transferului de substanțe extractive în porțiuni mici de soluție. Transferul convectiv de substanțe poate avea loc atât în condiții obișnuite (libere), cât și în condiții forțate. Procesul liber de transfer se petrece pe contul diferenței de densități ale soluției și extragentului, schimbărilor de temperatură, coloanei hidrostatice de lichid. Transferul convectiv forțat are loc în condiții de schimbări hidrodinamice (amestecare, vibrație, turbulență etc.).

Cantitatea de substanță transferată în urma difuziunii convective matematic poate fi exprimată prin următoarea relație:

$$dm_s = -B (P_{s_1} - P_{s_2}) ds d\tau,$$

unde: B - coeficientul difuziunii convective, care indică cantitatea de substanță transferată timp de 1 s prin suprafața de 1 m^2 , când diferența de

concentrații este de 1 kg/m^3 ; dm_s – masa de substanță transferată din faza lichidă în torentul în mișcare al unui alt lichid, kg; $P_{s_1} - P_{s_2}$ – gradientul de concentrație a substanței, care trece în șuvoi la suprafața fazei (P_{s_1}) și în centrul șuvoiului de lichid în mișcare (P_{s_2}), kg/m^3 ; ds – suprafața de contact a fazelor, m^2 ; dt – timpul de difuziune, s; semnul (-) – orientarea procesului de extracție în direcția micșorării concentrației (din faza cu concentrație mărită).

Difuziunea convectivă prezintă un mare interes practic, deoarece sporește intensificarea procesului metabolic.

9.2. ETAPELE PROCESULUI DE EXTRACȚIE

Procesul de extracție are mai multe particularități legate de structura celulelor și proprietățile fizico-mecanice ale produsului vegetal. Extracția principiilor active care se află în interiorul celulelor de obicei se face din produsul vegetal uscat și pentru a le extrage extragentul trebuie să confrunte bariera celulară.

La uscarea produsului vegetal celula își schimbă proprietățile sale și ca rezultat membranele celulare își pierd semipermeabilitatea și capătă proprietăți de perete poros în care pot fi pînă la 20 000 și mai mulți pori cu diametrul de la 0,2–0,3 mm pînă la zeci și sute de nanomeri. Procesul de extracție capătă un caracter de dializă prin acest perete poros și se desfășoară în mai multe etape care încep cu pătrunderea extragentului în produsul vegetal (îmbibarea și gonflarea), mai departe are loc umectarea substanțelor aflate în celulă, dizolvarea și desorbția lor, difuzia prin porii membranei celulare, spălarea conținutului din celulele sfărîmate și se termină cu transferul de substanțe de la suprafața produsului în soluție.

Membranele celulare posedă proprietăți difile cu predominarea hidrofilității. Procesul de pătrundere a extragentului în celulă este determinat de gradul de hidrofilitate a produsului vegetal, natura extragentului și mărirea porilor din peretele celular. De obicei pătrunderea extragentului în capilare este dificilă din cauza aerului care se află în ele, de aceea pentru intensificarea acestui proces se face vacuumarea prealabilă a produsului vegetal sau schimbul aerului din pori cu gaze ușor solubile.

Procesul de umectare a substanțelor este strîns legat de pătrunderea extragentului în produsul vegetal. Pentru a ușura pătrunderea extragen-

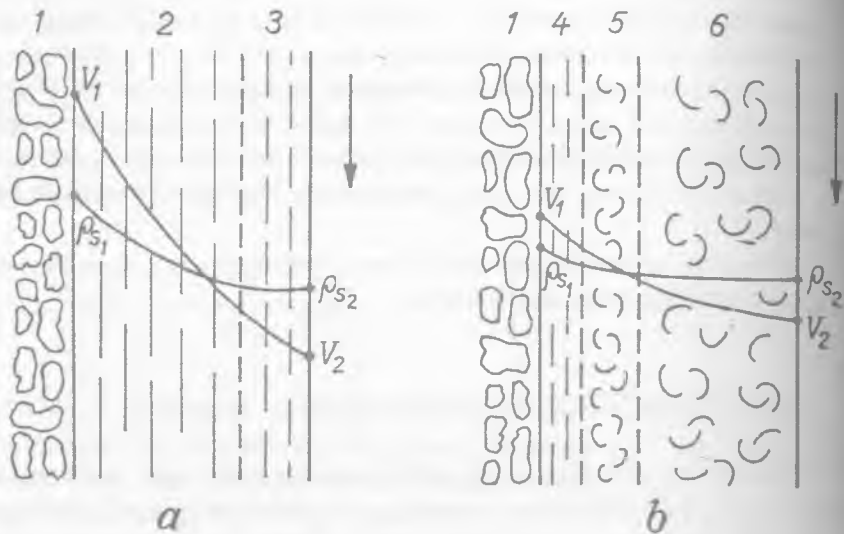


Fig. 85. Structura stratului difuzional de frontieră: *a* – stratul difuzional în mișcare laminară: 1 – produs vegetal; 2 – strat difuzional de frontieră; 3 – torent de lichid; *b* – substrat difuzional: 4 – strat vâcos; 5 – strat difuzional de frontieră; 6 – torent de lichid.

$\rho_{S_1} - \rho_{S_2}$ – schimbarea concentrațiilor de substanță; $V_1 - V_2$ – schimbarea vitezei torentului de lichid

tului și umectarea conținutului celulelor deseori se recurge la utilizarea de substanțe tensioactive (0,01–0,1%) care micșorează cu mult tensiunea superficială la frontiera dintre faze.

În urma difuziunii prin porii peretelui celular extragentul pătrunde în interiorul celulei, vine în contact cu sucii celulari discați, unde are loc desorbția și dizolvarea principiilor biologice active.

Transferul substanțelor dizolvate în sucii celulari prin porii peretelui celular în spațiul intercelular și mai departe la suprafața produsului vegetal se efectuează în urma difuziunii interne.

La rîndul său, difuziunea internă este alcătuită din difuziune prin porii membranei celulare, care depinde de gradientul de concentrații pe ambele părți ale peretelui celular, numărul și diametrul porilor, și din difuziunea moleculară liberă, care transportă substanțele de pe suprafața celulelor.

Concomitent cu pătrunderea extragentului în produsul vegetal se formează un torent de lichid contraflux cu conținut de principii biologice

active. Deci viteza generală de extracție va depinde de diferența mișcărilor de extragent și soluție.

Transferul de substanțe de pe suprafața produsului vegetal în extragent poate fi lămurit prin mai multe teorii, printre care, spre exemplu, putem numi teoria stratului de difuziune.

Conform acestei teorii, la suprafața produsului vegetal se formează un strat difuzional de frontieră în care are loc transferul de substanțe (fig.85).

Substanțele transportate la suprafața particulelor de produs vegetal trec în stratul difuzional de frontieră. Viteza de transfer mai departe depinde de grosimea acestui strat, iar ea, la rândul său, depinde de viteza de mișcare a extragentului, vîscozitatea lui, distanța dintre straturi cu diferită concentrație.

Grosimea stratului difuzional permanent se schimbă în funcție de mișcarea extragentului. În cazul cînd extragentul și produsul vegetal se află în stare de repaus relativ, stratul difuzional se egalează cu grosimea stratului de lichid aflat în repaus. Transferul de substanțe în tot stratul difuzional va avea loc datorită difuziunii moleculare. În urma mișcărilor intense de lichid stratul difuzional se micșorează și trece în substratul difuzional. La mișcarea turbulentă a lichidului grosimea stratului difuzional poate fi egalată cu zero și atunci difuziunea moleculară este substituită de cea convectivă.

Astfel procesul de extracție din produsul vegetal este alcătuit din trei etape principale: 1) transportul de substanțe în interiorul produsului vegetal, viteza căruia este caracterizată de coeficientul difuziunii interne - D_i ; 2) în sucii celulari și în stratul difuzional de frontieră transferul de substanțe este determinat de coeficientul difuziunii moleculare libere - D_m ; 3) transferul convectiv, care este caracterizat de coeficientul difuziunii convective - β . Coeficientul sumar (K) al transferului de principii extractive poate fi determinat prin următoarea relație:

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{nD_i} + \frac{S}{D_m} + \frac{1}{\beta}},$$

unde: K , β , D_i , n și D_m sînt coeficienții corespunzători ai procesului de extracție, r - mărimea particulelor, m ; S - grosimea stratului difuzional de frontieră, m .

La finele extracției, după înlăturarea reziduuului datorită gonflării, o parte de lichid și principii active sînt reținute în el. Acestea alcătuiesc pierderile la difuziune (P_d) care pot fi calculate conform relației:

$$P_d = \frac{V_1 \cdot m_s}{V_0},$$

unde: V_1 – cantitatea de extragent reținută de reziduu, l; V_0 – cantitatea inițială de extragent, l; m_s – cantitatea de principii active reținută de reziduu, kg. Pentru micșorarea pierderilor se recurge la trecerea reziduuului prin presare sau la extracția fracționară care permit a epuiza principiile active.

Cunoașterea principiilor teoretice de bază ale procesului de extracție permite tehnologului a efectua acest proces în condiții optime la care se va extrage o cantitate cît mai mare de principii active și va decurge într-un timp cît mai scurt.

9.3. FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ VITEZA ȘI PLENITUDINEA EXTRACȚIEI

Plenitudinea și viteza de extracție a principiilor active din produsul vegetal medicamentos depind de un șir de factori: proprietățile fizico-mecanice ale produsului vegetal, gradul de fragmentare a produsului vegetal; diferența de concentrații și condițiile hidrodinamice; temperatura; proprietățile extragentului; durata extracției etc.

Proprietățile fizico-mecanice ale produsului vegetal. Produsul vegetal este caracterizat printr-un șir de proprietăți cum ar fi: conținutul de umiditate și principii extractive, porozitatea și spațiul de separare dintre particule, capacitatea de gonflare și de reținere a anumitei cantități de extragent.

Conținutul de umiditate și principii extractive în produsul vegetal dă posibilitate de a determina cantitatea lui inițială pentru a obține volumul necesar de soluție extractivă. Conținutul de umiditate în produsul vegetal este reglementat, deoarece sporirea lui poate duce la degradarea principiilor active.

Porozitatea și spațiul de separare dintre particule determină capacitatea de absorbție și de gonflare. Gradul de absorbție a produsului vegetal este determinat prin coeficientul de absorbție (K_A):

$$K_a = \frac{m_2}{m_1} ,$$

unde: m_1 — masa produsului vegetal pînă la gonflare și m_2 după gonflare.

Deosebim absorbție internă și totală. Absorbția internă indică cantitatea de suc intern reținută de produsul vegetal, iar cea totală — cantitatea de extragent absorbită de produsul vegetal și care se află pe suprafața lui. Determinantă este absorbția totală care se află în funcție directă de gradul de fragmentare a produsului vegetal.

Actualmente nu există un punct de vedere comun asupra necesității etapei de umectare a produsului vegetal.

În unele cazuri ea poate fi neglijată, deoarece nu influențează esențial procesul de extracție. Însă pentru unele produse vegetale ea este necesară, fiindcă exclude presarea compactă a materialului în extractor ca rezultat al măririi volumului la umectare și evident va influența procesul de extracție.

Gradul de fragmentare a produsului vegetal. Pentru facilitarea proceselor de difuziune produsul vegetal trebuie fragmentat. Ca rezultat se mărește suprafața sumară a particulelor și numărul de celule distruse, care la rîndul lor influențează considerabil extracția. Conform legii difuziunii, cu cît e mai mică mărimea particulelor, cu afit e mai mare suprafața de contact cu extragentul. De obicei, pentru fiecare tip de produs vegetal, în funcție de textura lui, componența și localizarea principiilor active, se alege individual gradul de fragmentare. Mărimea optimă a particulelor poate fi între 0,5 și 2,0 mm care se determină în urma clasificării prin site. Dacă se utilizează produsul vegetal cu un grad avansat de fragmentare, el conține un număr foarte mare de celule sfărîmate din care în extragent va trece o cantitate însemnată de particule insolubile, coloidale, mucilagii, amidon și alte substanțe balast, care influențează calitatea soluției extractive. Ea devine tulbure și mai departe greu se limpește și se filtrează. În afară de aceasta, produsul vegetal sub formă de pulbere formează cu extragentul în extractoare o masă compactă care mărește rezistența hidraulică și împiedică procesul de percolare. Folosind fragmente mari, aceste inconveniente de extracție lipsesc, însă procesul este încetinit și cantitatea de substanțe extractive în aceeași perioadă de timp este micșorată.

Parametrul care caracterizează eficacitatea gradului de fragmentare poate fi coeficientul de spălare, care indică cantitatea de principii

active în extract, obținut la extracția produsului vegetal la amestecare timp de o oră. Dacă valoarea acestui coeficient este mică, atunci produsul vegetal conține o cantitate mică de celule sfărimate, extracția decurge lent și este determinată, în principiu, de viteza difuziunii moleculare, la valori mari procesul se petrece repede și depinde de condițiile hidro dinamice.

Astfel gradul de fragmentare se stabilește în funcție de particularitățile texturii produsului vegetal și conținutului de principii active.

Diferența de concentrații și condițiile hidrodinamice. În procesul de extracție din produsul vegetal de obicei predomină procesele difuzionale bazate pe egalarea concentrațiilor din interiorul celulelor și a extractului care înconjoară celulele. Deoarece gradientul de concentrație este forța motrice a procesului de difuziune, este necesar ca pe tot parcursul difuziunii să menținem o diferență maximală de concentrații. Acest lucru practic se face prin amestecarea produsului vegetal și a extragentului sau prin substituirea extracției prin extragent pur.

Schimbul de extragent poate fi efectuat periodic sau continuu. Prin folosirea periodică a extragentului se subînțelege scurgerea extractului de pe produsul vegetal și adăugarea unei noi porții de extragent. Substituirea periodică se înfășoară, de obicei, la macerare sau la unele modificări ale procesului de repercolare.

Schimbul continuu de extragent se face prin scurgerea extractului și adăugarea extragentului proaspăt. Acest schimb continuu are loc la metodele de percolare, repercolare accelerată și alte metode intensive.

Temperatura. Din legile difuziunii reiese că ridicarea temperaturii accelerează procesul de extracție. Acesta este un factor evident, însă în condițiile de uzină el poate fi folosit numai în cazul extragentului apos. Extracțiile alcoolice și cele eterice se efectuează numai la temperatura camerei (uneori și mai joasă), deoarece o dată cu creșterea ei se mărește pierderea extragentului volatil, de asemenea se complică condițiile de lucru și apare pericolul exploziei.

Acest factor se poate folosi numai considerând pe deplin particularitățile termolabile ale produsului vegetal. Pentru substanțele termolabile, utilizarea apei fierbinți este posibilă numai în termen scurt. Este inadmisibilă extragerea la temperaturi înalte a produsului vegetal care conține uleiuri eterice, deoarece acestea, fiind extrase cu apă fierbinte, se pierd

prin volatilizare în cantități însemnate. Trebuie de menționat și acel fapt că folosirea apei fierbinți duce la mucilaginizarea amidonului și peptizarea substanțelor.

Temperatura ridicată la extracție se recomandă în acele cazuri, când produsul vegetal prezintă rădăcini și rizomi, scoarțe și frunze cu textura compactă. În cazul dat apa fierbinte duce la desfacerea mai suficientă a țesuturilor și pereților celulari, facilitând astfel procesul de difuziune.

Proprietățile extragentului. Pentru a asigura plenitudinea de extragere a principiilor active și o viteză maximală a procesului difuzional pentru extragent sînt înaintate anumite exigențe cum ar fi: spectrul îngust de acțiune pentru extragerea unui anumit grup de principii active, capacitatea selectivă necesară la extragerea maximală a substanțelor balast; inert din punct de vedere chimic și farmacologic; toxicitate mică etc.

Selectarea extragentului se face în funcție de gradul de hidrofilitate a substanțelor hidrofile extractive. Pentru extragerea substanțelor polare cu o valoare înaltă a constantei dielectrice de obicei se utilizează solvenți polari: apă, metanol, glicerol, pentru nepolare – acid acetic, cloroform, eter etilic și alți solvenți organici. Mai frecvent însă se folosește etanolul – solvent puțin polar, dar în amestec cu apa formează soluții hidroetanolice cu diferită polaritate, care dau posibilitate de a efectua extracția selectivă a diferitelor substanțe biologic active. Dintre proprietățile fizice de bază ale extragentului care esențial pot influența viteza procesului de extracție sînt vîscozitatea și tensiunea superficială.

Folosirea de extragenți cu vîscozitate și tensiune superficială mici permit a micșora timpul de extragere. Sînt cu perspectivă în acest plan gazele lichefiate: carbon dioxid, propan, butan, amoniac lichid ș. a. Fiecare dintre aceste gaze lichefiate are proprietățile sale termodinamice caracteristice care dau posibilitate de a extrage principii active cu diferită polaritate. Cel mai des este folosit carbonul dioxid lichefiat, fiind chimic indiferent cu o vîscozitate de 14 ori mai mică decît a apei și de 5 ori mai mică decît a etanolului. Extrage foarte bine uleiurile eterice și cele grase, diferite substanțe hidrofobe. Substanțele hidrofile se extrag în gaze lichefiate cu grad înalt de permeabilitate dielectrică (clorură de metilen, metilenoxid etc.). Extracția obținută cu gaze lichafiate ușor poate fi eliberată de extragent, iar extractele rămîn în formă uscată.

Durata extracției. Cantitatea substanțelor extractive, după legile difuziunii, este direct proporțională timpului. Însă practic trebuie să tindem spre aceea ca plenitudinea extracției să fie efectuată într-un

termen cât mai scurt, maximal folosind toți ceilalți factori, de care depinde intensificarea procesului.

Mai departe trebuie de ținut cont de faptul că sfârșitul extracției nu depinde de suma substanțelor extractive, cât de componentele care sînt considerate ca substanțe biologic active, cum ar fi alcaloizii, heterozidele, saponozidele care de obicei difuzează mai repede decît substanțele macromoleculare care pătrund prin membrană cu mult mai încet.

O extragere prea îndelungată nu este eficientă nici din punct de vedere economic. Știind dinamica extracției substanțelor active, s-a ajuns la concluzia că în majoritatea cazurilor extragerea este mai eficientă în primele ore, mai apoi (deși extragentul se schimbă) viteza lui se micșorează.

În primele ore de extracție are loc spălarea simplă a substanțelor din celulele rupte și difuzarea din locurile mai îndepărtate, astfel se lămurește căderea vitezei de extragere. De aici reiese că în unele cazuri este convenabil de oprit procesul într-un moment dat, deoarece o extracție mai îndelungată a substanțelor extractive nu este convenabilă din cauza cheltuielilor mărite și a pierderilor solvenților costisitori (etanol, eter).

Acțiunea substanțelor tensioactive. Adăugarea a 0,01–0,1% de substanțe tensioactive la extragent duce la îmbunătățirea procesului de extracție: în cele mai dese cazuri ori se mărește cantitatea substanțelor extractive – alcaloizi, heterozide, uleiuri eterice, ori plenitudinea extracției se obține printr-o cantitate mai mică de extragent. Astfel poate fi obținută o importantă economie de timp, energie și materie.

De obicei, substanțele tensioactive micșorează tensiunea superficială a solventului și măresc gradul de umectare. Alături de micșorarea tensiunii superficiale un rol însemnat îl au proprietățile substanțelor tensioactive de solubilizare a principiilor extractive.

Astfel plenitudinea și viteza de extracție sînt în funcție de factori, acțiunea cărora în fiecare caz concret trebuie să fie reglementată.

9.4. METODE DE EXTRACȚIE

Pentru extracția principiilor active din produse vegetale se folosesc diferite metode. În linii generale, ele pot fi clasificate în metode statice și dinamice. În cele statice produsul vegetal supus extracției este acoperit cu extragent și se macerează un anumit timp. Metodele dinamice prevăd schimbul permanent de extragent sau de extragent și produs vegetal. Metodele statice

și dinamice pot fi periodice și continue. La cele periodice se referă metodele în care produsul vegetal se aduce la extractor periodic, iar la cele continue produsul vegetal se aduce la extractor neîntrerupt.

În practica farmaceutică industrială se utilizează metode de extracție prin: macerare, remacerare, percolare, repercolare, repercolare în flux rapid, extracții în contracurent, circulară ș. a. (tab. 5).

Tabelul 5

Clasificarea metodelor de extracție

Nr.	Caracteristica metodei	Denumirea metodei în practica farmaceutică
I	Statice	
	Periodice:	
	a) cu o singură treaptă	macerare
	b) cu mai multe trepte în flux direct	remacerare circulară cu scurgere periodică
	c) cu mai multe trepte în contraflux	repercolare cu scurgere periodică
II	Dinamice	
	1. Periodice:	
	a) cu o singură treaptă	percolare circulară cu scurgere continuă
	b) cu mai multe trepte în contraflux	repercolare cu scurgere neîntreruptă
	2. Continue	extracție continuă în flux direct și în contraflux

Multe metode se utilizează sub diferite modificări care se deosebesc prin tipul de extracție, numărul de extractoare în baterie, cantitatea de produs vegetal în fiecare extractor, volumul de extragent folosit ș. a.

Selectarea metodei de extracție se face în funcție de proprietățile extragentului și ale texturii produsului vegetal.

9.4.1. Macerarea

Macerarea (din lat. – *maceratio*) este cea mai veche metodă de preparare a tincturilor. Ea se aplică în felul următor: produsul vegetal fragmentat conform indicațiilor din monografia respectivă și extragentul se introduc într-un vas, se astupă bine și se lasă 7 zile (3–10 zile) la temperatura camerei, agitând de 3–4 ori în zi. Extractul se decantează, reziduul se presează și, dacă este necesar, se aduce la volumul cerut cu extragent. Macerarea de obicei nu are randament satisfăcător. Procesul de difuziune decurge lent

și cu anumite pierderi. De aceea această metodă se folosește foarte rar, spre exemplu, la extracția din produsul vegetal proaspăt și la producerea unor tincturi. În legătură cu aceasta au fost propuse metode modificate în care se practică epuizarea produsului vegetal în două sau mai multe etape numite metode de macerare fracționată (dublă, multiplă etc.).

9.4.2. Remacerarea sau macerarea fracționată

Remacerarea sau macerarea fracționată cu repartizarea în porțiuni a extragentului sau a produsului vegetal și extragentului este o modificare a metodei de macerare. Conform acestei metode, produsul vegetal este pus în contact cu 3–4 porțiuni de extragent consecutiv, de fiecare dată separînd extractul. La finele procesului toate porțiunile de soluții extractive se reunesc, iar reziduul se presează. Schimbul periodic de extragent permite micșorarea duratei procesului, epuizarea mai deplină a produsului vegetal, micșorarea pierderilor la difuziune, deoarece permanent se menține o diferență mare de concentrații și totodată o viteză ridicată a procesului de difuziune. O modificare a metodei de macerare fracționată este asocierea ei cu circularea extragentului prin stratul de produs vegetal. Extragentul se repartizează în porțiuni neechivalente și după fiecare macerare, la început cu prima porțiune, iar pe urmă cu a doua porțiune, de fiecare dată maceratul se restituie la produsul vegetal supus extracției. Cu a treia porțiune de extragent produsul numai se macerează, fără circulare.

9.4.3. Percolarea

Percolarea. Denumirea provine de la *per* – prin și *colare* – a scurge picătură cu picătură. În literatura de specialitate se poate întîlni și altă denumire mai veche – lixiviere – care derivă de la *liscivius* – leșie de cenușă, amintind de un procedeu descris de Aristotel (350 î. e. n.) prin care se obținea leșia din cenușa plantelor.

Percolarea se referă la metodele dinamice de extracție și este o operație care urmărește epuizarea progresivă a produsului vegetal prin scurgerea lentă, regulată și repetată a extragentului. Extracția se efectuează în vase speciale numite percolatoare. Ele pot fi de formă cilindrică sau cilindroconică, cu cămașă de vaporii sau fără, cu încărcare automată și inversare pe

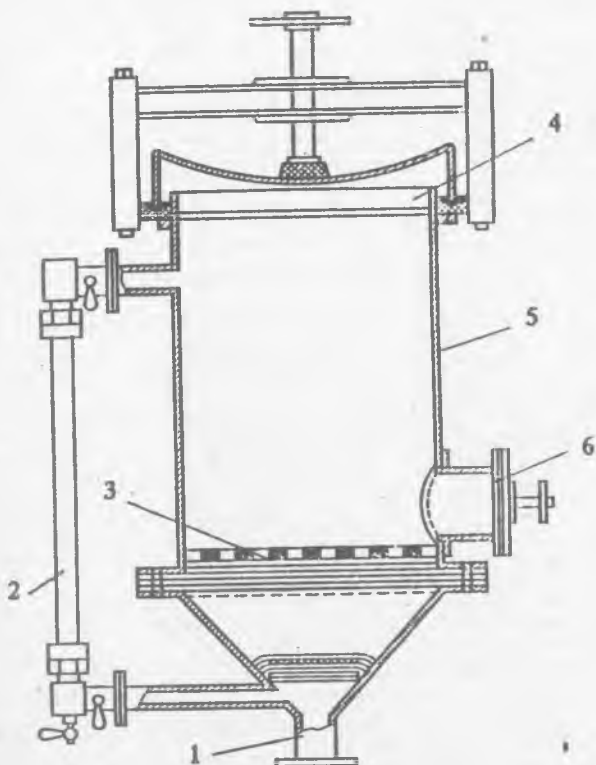


Fig. 86. Schema percolatorului cilindric: 1 — ștuț de evacuare a extracției; 2 — nivel; 3 — fund fals; 4 — capac; 5 — corp; 6 — gură de evacuare a reziduuului

axul vertical (fig. 86, 87). Percolatoarele pot fi confecționate din inoxi, aluminiu, cupru cositorit și alte materiale, la fundul cărora se află un fund fals, pe care se pune materialul filtrant. În partea de sus percolatoarele se închid cu capace discoidale drepte sau concave, dotate cu ștuțuri pentru alimentarea cu extragant și evacuarea vaporilor de solvent.

Percolatoarele cilindrice sînt comode la umplerea cu produs vegetal și evacuarea reziduuului, cele cilindroconice asigură o extracție mai uniformă și în aceeași unitate de timp permit obținerea unui extract cu un conținut mai bogat de principii active.

Condiția percolării constă în efectuarea a trei etape consecutive de lucru: umectarea, macerarea și percolarea propriu-zisă. Umectarea de obicei

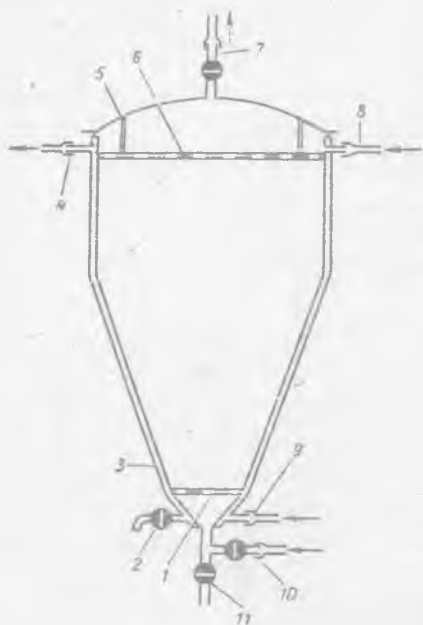


Fig. 87. Percolator cilindroconic: 1 — fund fals; 2 — evacuarea condensatului; 3 — cămașa cu vapori; 4 — eliminarea aburului uzat; 5 — fixatorii discului superior; 6 — discul superior perforat; 7 — ștuț pentru vaporii extragen-tului; 8 — racord pentru alimentarea cu extragent; 9 — alimentarea cămășii cu vapori; 10 — alimentarea cu vapori acuti; 11 — elimi-narea produsului finit

adaugă extragent pînă cînd deasupra produsului vegetal se formează un strat de solvent ce ajunge la "ogîndă" cu grosimea de 30–40 mm și se închide percolatorul. Produsul se lasă la macerat 24–48 ore. În acest răstimp are loc trecerea principiilor active în extragent în urma difuziunii moleculare.

Percolarea propriu-zisă constă în trecerea continuă a extragentului prin stratul de produs și colectarea percolatului. După macerare se deschide robinetul de scurgere al percolatorului și se reglează debitul astfel încît lichidul să curgă timp de o oră în volum de $1/24$ – $1/48$ din volumul de lucru al percolatorului.

Cu aceeași viteză concomitent se adaugă și extragentul curat. În procesul de percolare deosebim două etape. La început are loc scurgerea lichidului

se recomandă de efectuat în afara percolatorului într-un vas separat de macerare cu o jumătate din cantitatea de extragent față de masa produsului vegetal sau în cantități egale timp de 4–5 ore fără amestecare. Prin umectare produsul se gonflează, lichidul pătrunzînd în țesuturi și celule. Are loc așa-numita imbibare capilară. Datorită acestui fapt se dizolvă principiile active în interiorul celulelor și se formează suc primar concentrat. Produsul vegetal umectat se aduce în percolator, presînd ușor pentru a evita formarea de goluri sau a unor straturi inegal tasate. Realizarea bună a acestei operații duce la o curgere uniformă a percolatului.

Macerarea. După ce produsul vegetal umectat a fost aranjat în percolator, se acoperă cu pînză și disc perforat și se adaugă solventul prin partea de sus sau cea de jos cu robinetul deschis pentru evacuarea aerului. Cînd lichidul începe să curgă, se închide robinetul, apoi se

extractiv concentrat cu conținut de principii active spălate din celulele sfărâmate, numită percolare accelerată, pe urmă extracția continuă pe contul difuziunii moleculare. De aceea primele porțiuni de percolat sînt mai colorate și mai dense, fiind mai bogate în principii extractive. La sfîrșitul operației se lasă să se scurgă tot lichidul din percolator. La prepararea tincturilor, extractelor dense și uscate percolatul se obține la o singură procedură, pe cînd la extractele fluide percolatul se obține în două reprize. În ultimul caz, la început se colectează 85 de părți de produs finit, și apoi se continuă extracția pînă la epuizarea deplină a principiilor active. Percolatul diluat se evaporă sub vid pînă la 15 părți ce se unesc cu cele 85 părți. Astfel dintr-o porțiune de produs vegetal obținem o porțiune de extract fluid (1 : 1).

9.4.4. Repercolarea sau percolarea fracționată

Repercolarea sau percolarea fracționată, pentru prima dată propusă în 1966 în S.U.A., este un procedeu de extracție în care produsul vegetal se împarte în cîteva părți (fracții).

Fracțiile separat se introduc în percolatoare. Lichidul din primul percolator se trece în al doilea ș. a. m. d., iar din ultimul percolator se obține produsul finit. Această metodă permite a obține percolate concentrate fără evaporarea ulterioară a solventului. Deosebim mai multe modificări ale repercolării cu fracționarea în părți egale și neegale a produsului vegetal.

Repercolarea cu fracționarea în părți egale a produsului vegetal în ciclu neterminat se efectuează în felul următor. În percolatoare se introduc părți egale de produs vegetal, numărul cărora se stabilește astfel ca la obținerea extractului produsul vegetal din ultimul percolator să fie complet epuizat.

Prima fracție de produs vegetal se umectează cu o cantitate egală de extragent. Peste 4–6 ore materialul gonflat se trece în percolator și timp de 24 ore se macerează cu o cantitate dublă de extragent, apoi se percolează pînă la epuizarea produsului. Din primul percolator se obțin 80% de produs finit față de masa produsului vegetal, după care se continuă percolarea și se obțin trei porțiuni de extract mai puțin concentrat. Prima porțiune, egală cu masa produsului, se folosește la umectarea lui, a doua porțiune, egală cu masa dublă a produsului, se folosește la macerare, iar a treia la extracție pînă la obținerea a 100% de produs finit față de masa produsului vegetal. Mai departe se obțin aceleași trei porțiuni de extract mai puțin concentrate pentru lucrul cu al treilea percolator ș. a. m. d. Apoi extractele obținute se adună din toate percolatoarele.

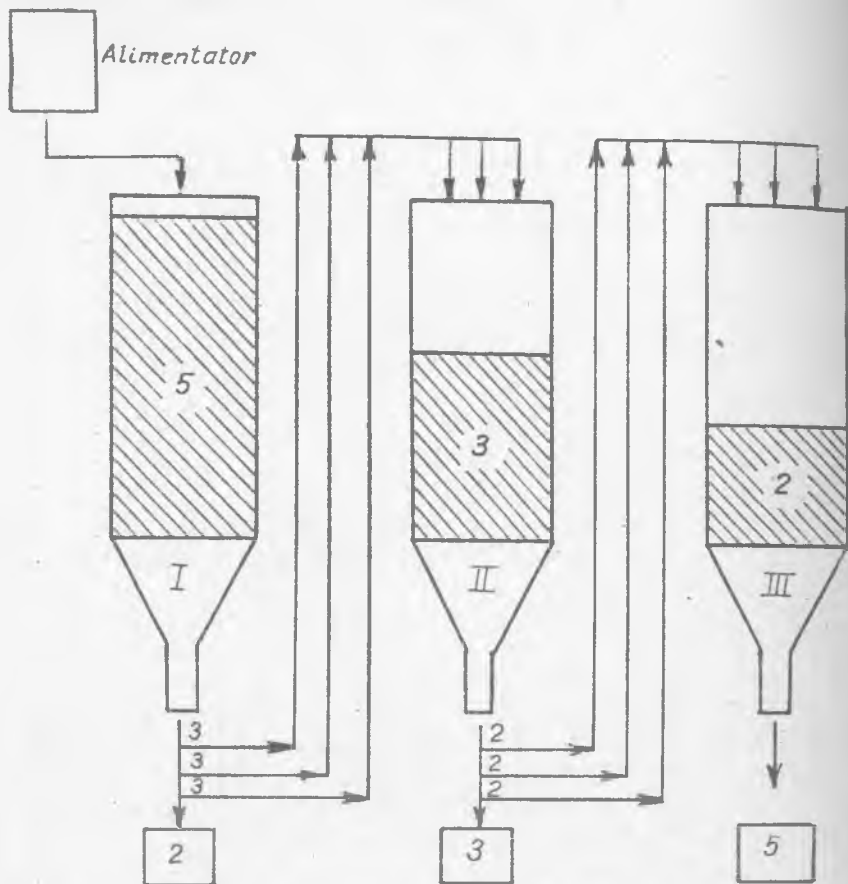


Fig. 88. Schema repercolării cu fracționarea produsului vegetal în părți neegale

Percolarea cu fracționarea în părți egale a produsului vegetal în ciclu terminat. Această modificare prevede evaporarea sub vid a lichidului extras mai puțin concentrat din ultimul percolator pînă la volumul de 20% față de masa produsului încărcată în percolator, care apoi se adaugă la volumul total al produsului finit.

Percolarea cu fracționarea în părți neechivalente (neegale) a produsului vegetal. Aceste modificări sînt oficializate în farmacopeile S.U.A. și ale Germaniei. Farmacopeea americană prevede fragmentarea în trei părți neegale cu raportul de 5 : 3 : 2, iar cea germană cu raportul de 5 : 3,25 : 1,75 (fig. 88).

Produsul vegetal se împarte în trei percolatoare astfel: 5 părți în primul percolator, 3 părți în al doilea și 2 părți în al treilea. Prima fracțiune se supune extracției prin percolare și se culeg primele 2 părți de extract, după care se continuă percolarea și se separă trei porțiuni a câte trei părți de extract (egale cu masa de produs din percolatorul II). Cu aceste porțiuni se percolează fracțiunea a doua din percolatorul II, din care primele 3 părți de lichid extractiv se obțin ca produs finit. Se mai extrag încă trei porțiuni a câte 2 părți care se colectează separat. Acestea servesc în ordinea în care au fost obținute la ultima percolare în cel de al treilea percolator de unde se culeg 5 părți de extract. Porțiunile de extracte vor însuma 10 părți, cantitatea egală cu cantitatea inițială de produs vegetal. La obținerea extractelor lichide în raport de 1 : 2 din fiecare percolator se percolează cantități duble de produs finit. Fractionarea în părți neegale micșorează cu mult pierderile de difuziune.

Modificările repercolației descrise mai sus se utilizează în obținerea de cantități neînsemnate de extracte.

9.4.4.1. Repercolarea N.A.Ciulkov

Extracția se face într-o baterie de percolatoare care lucrează pe principiul contracurentului. Avantajul ei constă în aceea că se limitează cantitatea de lichid scurs și, prin urmare, de extragent folosit (fig. 89).

Prima zi. O cantitate anumită de produs vegetal fragmentat se îmbibă cu o parte (față de masa produsului încărcat) de extragent într-un vas aparte și se lasă să turgescieze. Produsul gonflat se încarcă în percolatorul I, la care se adaugă o cantitate dublă de extragent (în cazul dat și pe viitor robinetul inferior fiind deschis pînă la apariția primelor picături). După aceea robinetul se închide pînă se formează o oglindă de 30–40 mm de lichid deasupra produsului vegetal și se lasă pe a doua zi. Pentru îmbibare și extragerea drogului se folosește condițional o cantitate triplă de lichid extractiv față de masa produsului încărcat. În caz de cantitatea de produs cere o cantitate de extragent (4–5 părți), se mărește corespunzător și numărul percolatoarelor.

Ziua a doua. Din percolatorul I se scurge o parte de extract. Cu ea se umectează partea a doua de produs (în cantitate egală după masa cu prima încărcare) pentru percolatorul II și se lasă să turgescieze. În același timp, în percolatorul cu robinetul inferior deschis I se toarnă o cantitate triplă de extragent curat și se scurge în sedimentatorul nr. 1 numai o cantitate dublă de soluție extractivă, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. Produsul

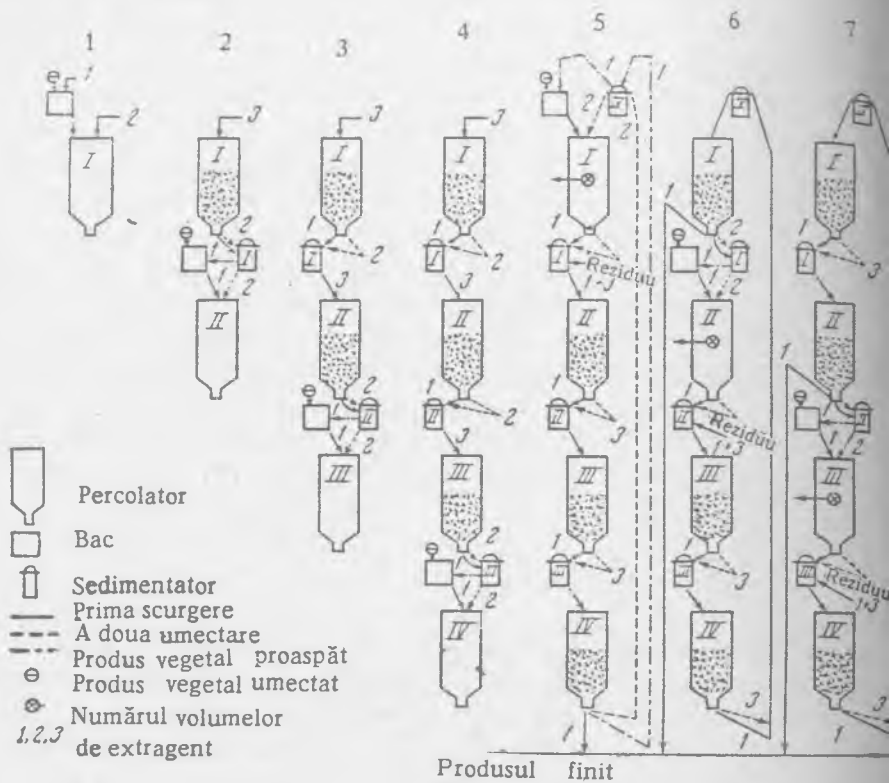


Fig. 89. Schema repercolării după N.A.Ciulkov

turgesciat se reîncarcă în percolatorul II, la care se toarnă cantitatea dublă de soluție extractivă după ce percolatorul se lasă în repaus din nou pînă a doua zi. Produsul turgesciat se reîncarcă în percolatorul II, la care se toarnă cantitatea dublă de soluție extractivă din sedimentatorul nr. 1 și se lasă pînă în ziua următoare.

Ziua a treia. Din percolatoarele I și II se scurge cîte o cantitate de extract în sedimentatoarele nr. 1 și 2 corespunzător. Cu soluția extractivă, scursă din sedimentatorul nr. 2, se umețează o parte nouă de produs pentru percolatorul III și se lasă pentru a turgescia. Prin percolatorul I se toarnă o cantitate triplă de extragent curat, lăsînd să se scurgă în același timp în sedimentatorul nr. 1 numai o cantitate dublă de extract, apoi percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Prin percolatorul II se trece o cantitate triplă de extract din sedimentatorul nr. 1, strângînd în sedimentatorul nr. 2 numai o cantitate dublă, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. În percolatorul III se încarcă produs gonflat, se îmbibă cu cantitatea dublă de soluție extractivă din sedimentatorul nr. 2 și se lasă pînă a doua zi.

Ziua a patra. În primul rînd, se deschid robinetele percolatoarelor I, II, III și se scurge în sedimentatoarele nr. 1, 2, 3 cîte o parte de extract. Soluția extractivă din sedimentatorul nr. 3 se folosește pentru umectarea unei noi porțiuni de produs pentru percolatorul IV și se lasă să turgescieze. Prin percolatorul I se toarnă o cantitate triplă de extragent curat, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 1 numai o cantitate dublă de extract, după ce percolatorul I se lasă pînă a doua zi. Prin percolatorul II se trece o cantitate triplă de extract, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. Prin percolatorul III se trece o cantitate triplă, scurgînd în sedimentatorul nr. 3 numai o cantitate dublă de extract, după ce percolatorul se lasă pînă a doua zi. Produsul turgesciat se încarcă în percolatorul IV, se îmbibă cu o cantitate dublă de soluție extractivă din sedimentatorul nr. 3 și percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Ziua a cincea. Se deschid robinetele percolatoarelor I, II, III, IV și se scurge în sedimentatoarele nr. 1, 2, 3, 4 cîte o parte de extract.

Prima parte scursă din percolatorul IV este producția finită și se culege într-un vas aparte. Scurgerea din sedimentatorul nr. 3 se toarnă în percolatorul IV, din sedimentatorul nr. 2 – în percolatorul III, din sedimentatorul nr. 1 – în percolatorul II și se lasă în aceste percolatoare cu robinetele închise. Produsul din percolatorul nr. 1 este epuizat, de aceea robinetul lui se deschide și se lasă să se scurgă în sedimentatorul nr. 1 tot lichidul. Produsul prelucrat se descarcă și se trece la presă pentru a fi scurs tot extragentul din el sau în aparatul de antrenare (pentru a antrena alcoolul), sau alcoolul se spală cu o cantitate anumită de apă.

Se cîntărește o cantitate nouă de produs vegetal pentru percolatorul I, care se umectează cu extractul din sedimentatorul nr. 4 și se lasă pînă a doua zi pentru a turgescia.

Soluția extractivă aflată în sedimentatorul nr. 1 se măsoară, se aduce la volum triplu cu extragent curat și se toarnă în percolatorul II, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 2 o cantitate triplă, după ce percolatorul II se lasă pînă a doua zi. Soluția extractivă din sedimentatorul nr. 2 se toarnă în percolatorul III, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 3 o cantitate triplă de extract, și percolatorul se lasă pînă a doua zi. Extractul din sedimentatorul nr. 3 se toarnă în percolatorul nr. 4, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 4

o cantitate dublă de extract și percolatorul se lasă pînă a doua zi. Produsul gonflat se încarcă în percolatorul I, se umple cu o cantitate dublă de extract din sedimentatorul nr. 4 și percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Ziua a șasea. Se deschid robinetele percolatoarelor II, III, IV, I și se scurge în sedimentatoarele corespunzătoare nr. 2, 3, 4, 1 cîte o parte de extract.

Scurgerea din percolatorul I este producția finită, care se culege într-un vas aparte cu extract lichid finit. Scurgerea din sedimentatorul nr. 4 se toarnă în percolatorul I, din sedimentatorul nr. 3 — în percolatorul IV, din sedimentatorul nr. 2 — în percolatorul III și se lasă în ele, robinetele fiind închise. Drogul din percolatorul II este epuizat, de aceea robinetul acestui percolator se deschide și se scurge în sedimentatorul nr. 2 tot lichidul liber. Cu drogul epuizat se procedează la fel ca în ziua a cincea.

Se cîntărește o nouă porțiune de produs pentru a încărca percolatorul II, care se umețează cu extractul din sedimentatorul nr. 1 și se lasă pentru a turgescia.

Soluția extractivă aflată în sedimentatorul nr. 2 se măsoară, se aduce la volumul de 3 părți și se toarnă în percolatorul III. Concomitent în sedimentatorul nr. 3 se scurge o cantitate triplă de extract, după aceea percolatorul III se lasă pînă a doua zi. Extractul din sedimentatorul nr. 3 se toarnă în percolatorul IV, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 4 o cantitate triplă de extract, după aceea percolatorul IV se lasă pînă a doua zi. Soluția extractivă din sedimentatorul nr. 4 se toarnă în percolatorul I, lăsînd să se scurgă în sedimentatorul nr. 1 o cantitate dublă de extract, și percolatorul se lasă pînă a doua zi. Drogul turgesciat se încarcă în percolatorul nr. II, se îmbibă cu o cantitate dublă din sedimentatorul nr. 1 și percolatorul se lasă pînă a doua zi.

Ziua a șaptea. Se deschid robinetele percolatoarelor III, IV, I, II și se scurge în sedimentatoarele corespunzătoare nr. 3, 4, 1, 2 cîte o parte de extract.

Scurgerea din percolatorul II este produsul finit, care se culege în vasul cu extract fluid finit. Scurgerea din sedimentatorul nr. 1 se toarnă în percolatorul II, din sedimentatorul nr. 4 — în percolatorul I, din sedimentatorul nr. 3 — în percolatorul IV și se lasă în aceste percolatoare cu robinetele închise.

Produsul vegetal din percolatorul III este epuizat. Mai departe ordinea operațiilor este analogică celor descrise în zilele a 5-a și a 6-a.

În ziua a opta și în cele următoare caracterul operațiilor de producție și ordinea îndeplinirii lor sînt analogice ciclurilor descrise mai sus. Se schimbă numai numerele percolatoarelor din care se va scurge producția finită și unde se va încărca produsul proaspăt.

După ce prepararea extractului fluid s-a terminat, soluțiile extractive rămase la urmă mai puțin concentrate se folosesc pentru spălarea consecutivă a drogului din toate percolatoarele, extractul se strânge într-un recipient, se determină cantitatea substanțelor active și deseori se folosește la prepararea unei noi porțiuni de extract lichid. Din reziduul vegetal rămas în percolatoare se recuperează alcoolul.

Modificarea efectuată de către Ciulkov este larg răspândită la uzinele farmaceutice. Însă e nevoie de menționat că folosirea ei este avantajoasă numai în cazul producerii continue pentru unul și același extract fluid sau la producerea care continuă mai mult de 5 cicluri. Dacă ciclurile sînt mai puține, producerea extractului fluid economic nu e convenabilă și în aceste cazuri avantajul îl are metoda obișnuită de percolare și evaporare a porției a doua de soluție extractivă.

Fiind obținute prin orice metodă, extractele fluide se sedimentează cîteva zile la temperatura nu mai mare de 8°C (deseori în prezența adsorbenților), după ce se filtrează sau se centrifughează. Sedimentarea la rece și folosirea adsorbenților au scopul de a purifica maximal extractul de balast. După o astfel de operație, extractele fluide devin mai stabile la diferite variații de temperatură în timpul conservării și transportării.

Dizolvarea. Extractele fluide pot fi obținute și prin dizolvarea celor uscate. Această metodă, reglementată încă de FS VIII, desigur merită a fi introdusă în practică, însă pînă în prezent se folosește foarte rar (extractul de crușîn). Preparînd extractele fluide prin metoda dată, soluția se sedimentează la temperatura nu mai mare de 8°C și se filtrează.

9.4.5. Extracția în contracurent

Această metodă se efectuează în urma transversării consecutive în mai multe etape a extragentului de la produsul vegetal epuizat spre produsul mai puțin epuizat pînă la saturarea cu substanțe extractive.

Extracția în contracurent se poate face afit în bateria de extractoare în care produsul vegetal se află în staționare, iar extragentul îl traversează, cît și în extractoare cu acțiune continuă, în care produsul vegetal și extragentul se află în contraflux (contracurent).

Extracția în bateria de percolatoare. Percolatoarele în baterie sînt conectate prin intermediul țevilor și al robinetelor în așa fel încît se formează un sistem închis, care permite a alimenta cu extragent și a culege extractul din

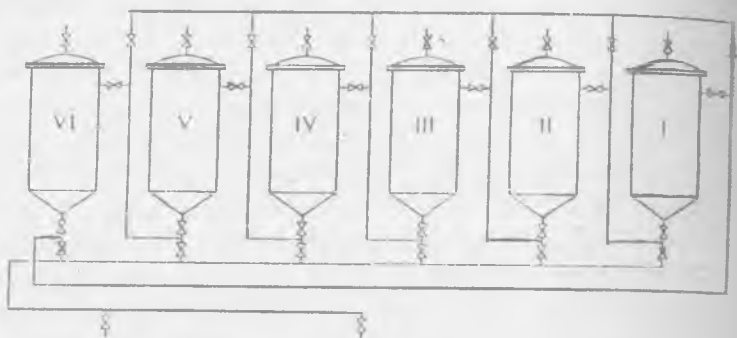


Fig. 90. Schema unei baterii de percolatoare

percolator. Bateria este montată din 4-5 extractoare și unul de rezervă care face sistemul să funcționeze continuu un timp îndelungat (fig. 90).

Numărul de percolatoare și viteza de mișcare a extragentului trebuie să asigure saturarea maximală a extractului cu principii active în momentul obținerii produsului finit din ultimul percolator și epuizarea completă a produsului în primul percolator.

Extragentul neîntrerupt se adaugă în primul percolator, iar în percolatorul II după timpul necesar de macerare se trece extractul din primul percolator ș. a. m. d. În momentul obținerii extractului finit din ultimul percolator (V), primul se deconectează și se încarcă cu produs vegetal proaspăt extractorul de rezervă (VI). Extragentul proaspăt se aduce peste produsul din extractorul II care devine primul, iar extractul finit se obține din percolatorul de rezervă care devine ultimul ș. a. m. d. Astfel, extractul se obține tot timpul din percolatorul cu produs vegetal proaspăt menținându-se pe tot parcursul o diferență mare de concentrații. Metoda permite a epuiza maximal produsul vegetal în fiecare percolator.

Extracția continuă prin mișcarea extragentului și a produsului în contracurent. Repercolarea sporită, după cum s-a arătat, este extracție în contracurent cu mișcarea numai a extragentului care o dată cu micșorarea treptată a proprietății extractive se mișcă în întâmpinarea drogului mai puțin epuizat. Avînd un avantaj deosebit față de macerare și percolare, metoda de extragere în baterii instalate în serie are și un șir de dezavantaje: utilizarea în lucru a unei cantități relativ mari de extragent; imposibilitatea automatizării depline; durata relativ lungă a procesului etc.

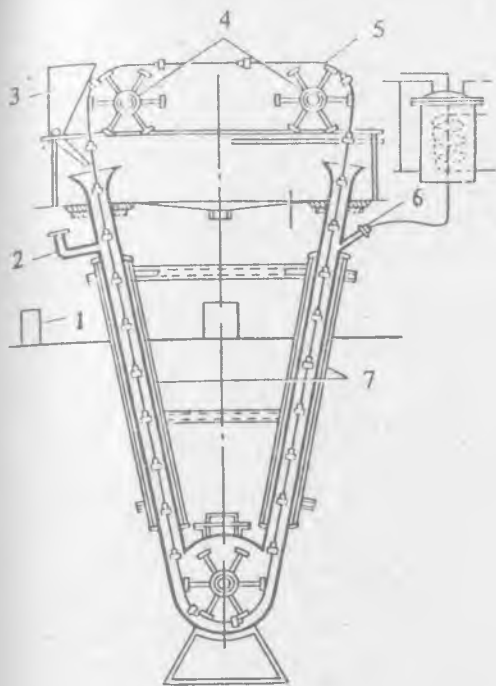


Fig. 91. Extractor de difuziune cu discuri: 1 — colector de produs finit; 2 — ștuț de evacuare a extractului; 3 — alimentator cu produs vegetal; 4 — steluțe; 5 — funie de oțel cu discuri perforate; 6 — ștuț de alimentare cu extragent; 7 — țevi

ștuțuri instalate în partea dreaptă de sus. Din partea stângă, pe discurile funiei în mișcare se aduce produsul vegetal în porțiuni egale. Viteza de mișcare a funiei se reglează în așa fel ca la o turație a ei în dispozitiv să se atingă o epuizare maximală a produsului vegetal. Extractul finit se colectează prin ștuțul așezat sub alimentatorul cu produs vegetal, iar reziduul este spălat de extragentul proaspăt epuizându-l la maximum.

Un alt aparat este extractorul cu arc-palete și acțiune continuă (fig. 92) propus de G.Moțievski și P.Rodionov. Acest extractor este alcătuit dintr-un corp divizat în 15 secții. În fiecare secție pe ax este instalat un tambur cu două palete sub formă de arc. Sub fundul extractorului se află camera de încălzire. Produsul vegetal cu ajutorul dozatorului se trece în prima secție a aparatului, iar extragentul prin duză — în ultima secție.

În prezent sînt propuse un șir de aparate de extragere, la baza funcționării cărora stă principiul contracurentului activ, cînd în întîmpinare se mișcă atît extragentul, cît și produsul, iar ultimul totodată se amestecă.

Din această grupă de aparate face parte extractorul de difuziune cu discuri, propus de A.G.Natradze și M.D.Reazanțeva (fig. 91).

Extractorul de difuziune cu discuri este alcătuit din două țevi cu diametrul de 105 mm, așezate sub un unghi de 30° și unite între ele printr-o cameră cu sistem de transmisie. Prin țevi trece o funie de oțel cu discuri perforate cu diametrul de 100 mm fixate la o distanță de 120 mm unul de altul. Extractorul se alimentează cu extragent prin

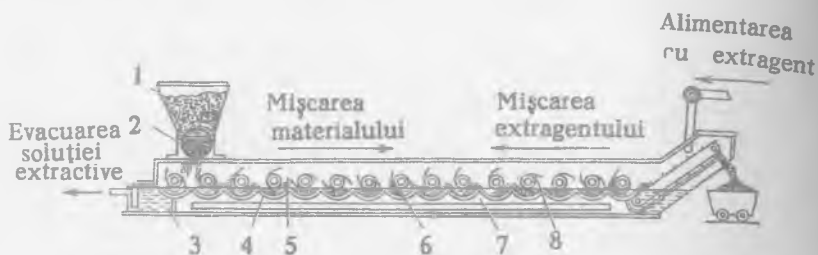


Fig. 92. Extractorul cu arc-palete și acțiune continuă: 1 — buncăr pentru produs vegetal; 2 — dozator; 3 — cameră de colectare a extractului; 4 — secție; 5 — corp; 6 — tambur; 7 — cameră de încălzire; 8 — paletă arcuită

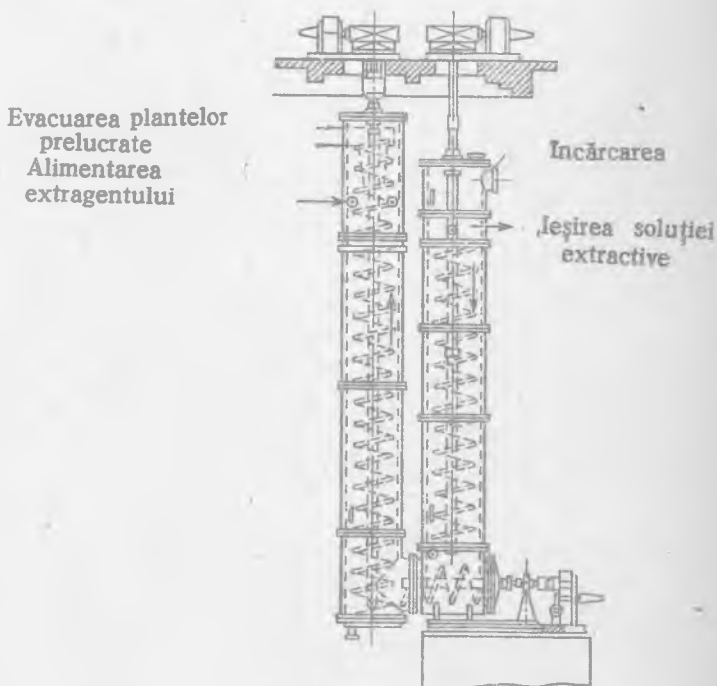


Fig. 93. Schema extractorului elicoidal. Lămurire în text

Produsul cu ajutorul paletelor arcuite treptat se împinge în lichid, după ce se mișcă mai departe fiind presat la peretele secției, unde are loc separarea surplusului de lichid extractiv. La ieșirea din secție paleta arcuită se îndreaptă și astfel aruncă produsul umectat în următoarea secție. În secția a doua are loc același procedeu ș. a. m. d. pînă ajunge pe transportor. Extragentul din

duză sub formă de şuvițe mici spală produsul epuizat, care trece pe transportor, după aceea nimereste în ultima secție – a 15-a. Aici are loc extragerea, apoi el trece în secția a 14-a, apoi în a 13-a etc., pînă ajunge în prima și în colector. Astfel are loc extragerea prin mișcarea extragentului și a produsului vegetal în contracurent continuu.

O altă instalație modificată a acestei metode este extractorul vertical elicoidal (fig. 93) care funcționează în contracurent și este alcătuit din două șnecuri verticale și unul orizontal pentru transportarea produsului vegetal de la un șnec vertical la altul.

9.4.6. Extracția circulară

Metoda circulară de extragere se bazează pe circuitul extragentului. Instalația în cazul dat lucrează continuu și autonom pe principiul aparatului "Sokslet". Ea este alcătuită din evaporator, extractor, condensator și colector ce comunică între ele (fig. 94).

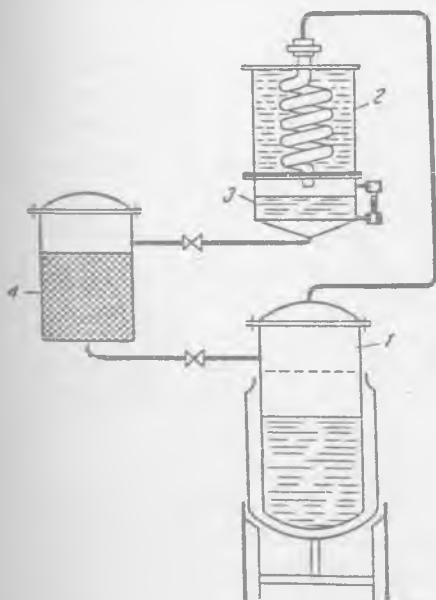


Fig. 94. Aparat circular de tipul "Sokslet": 1 – evaporator; 2 – condensator; 3 – colector; 4 – extractor

Prin circulare între extractele farmaceutice uscate se prepară numai extractul de ferigă, la care în calitate de extragent se folosește eterul etilic. Pulberea de rizomi de ferigă se încălzește în extractor, se toarnă eterul și se lasă pentru infuzare pe 24 ore. Apoi extractul se scurge în evaporator și se încălzește. Vaporii de eter pătrund în condensator, apoi în colector, iar de aici ca distilat în extractor. Circularea extragentului se face de 10–15 ori pînă la epuizarea produsului. Produsul epuizat se descarcă și extractorul este gata de lucru din nou. În evaporator rămîne soluția concentrată de principii active.

9.5. INTENSIFICAREA PROCESULUI DE EXTRAȚIE

Cu scopul majorării eficacității procesului de extracție a principiilor active din produsul vegetal extracția se efectuează în torentul turbulent de extragent, cu folosirea de vibrație-pulsație a extragentului prin produsul vegetal, datorită utilizării ultrasunetului, electricității etc.

9.5.1. Turboextracția

Această metodă a fost propusă de savanții cehi în 1953 și constă în agitare intensă și mărunțirea concomitentă a produsului vegetal în mediul extragentului prin intermediul unui aparat de omogenizare (mixer) care lucrează cu viteză mare – de la 4000 pînă la 15 000 turații/min. Cuțitele agitatorului foarfecă produsul vegetal și se rotesc în amestec. Viteza mare de amestecare favorizează procesul de extracție datorită apariției efectului de pulsație și cavitație.

Difuzia convectivă are loc imediat și procesul poate fi terminat în timp de cîteva minute (5–10). Însă datorită turațiilor mari ale agitatorului are loc încălzirea amestecului ce poate influența stabilitatea principiilor active și duce la pierderi de solvent. Acest inconvenient poate fi exclus prin folosirea de dispozitive de amestecare cu tije.

9.5.2. Extracția cu ultrasunete

În producția de preparate extractive pentru intensificarea procesului de extracție se folosește și ultrasunetul. Ca sursă de ultrasunet în mediile lichide mai frecvent se utilizează convertoarele hidrodinamice, magnetostrictive și piezoelectrice. Generatoarele de ultrasunet se montează în amestecul de produs vegetal/extragent din extractoare. Undele sonore de frecvență înaltă care rezultă creează în amestec zone de cavitație și de compresiune, care se schimbă consecutiv, cît și așa-numitul "vînt sonor" (fig. 95). În consecință are loc procesul de umectare și dizolvare a principiilor extractive, majorarea vitezei de spălare a particulelor, iar în stratul difuzional de frontieră se creează curenți turbulenți. Formarea zonelor de cavitație duce la fragmentarea produsului vegetal. Datorită sonorizării, extracția poate fi obținută în cîteva minute. Însă trebuie de luat în considerație faptul că ultrasunetul nu este inert față

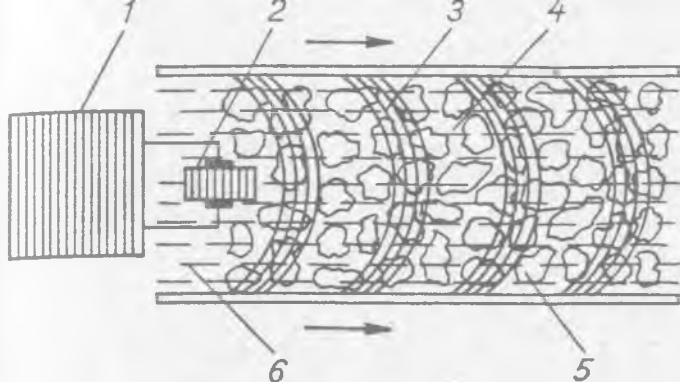


Fig. 95. Schema de extracție cu ultrasunete: 1 — generator; 2 — placă de cuarț; 3 — zonă de compresie; 4 — zonă de cavitație; 5 — produs vegetal; 6 — extragent

de principiile active. El poate cauza procesele de ionizare a moleculelor, activa procesele de oxidare și hidroliză, poate diminua sau majora acțiunea terapeutică a principiilor active etc. De aceea utilizarea lui trebuie să fie argumentată experimental pentru fiecare produs-vegetal. O importanță deosebită o are crearea condițiilor optime de extracție. Se recomandă ca temperatura amestecului să nu depășească 60°C pentru a evita formarea bulelor de aer, care duc la distrugerea undelor sonore. În calitate de extragent trebuie să fie folosit etanolul de concentrație mare, care are capacitatea de a inhiba procesele de oxidoreducere ce apar la sonorizare. Drept remediu care reține cavitația pot servi substanțele tensioactive care se adaugă la amestec. Intensitatea ultrasunetului se recomandă să fie în intervalul de $1,5\text{--}2,3\text{ W/cm}$ și procesul efectuat în timp scurt $1,5\text{--}2\text{ min.}$, condiții care sînt favorabile pentru majoritatea produselor vegetale.

9.5.3. Extracția cu ajutorul descărcărilor electrice (electroplasmoliză)

Intensificarea proceselor extractive poate fi efectuată cu ajutorul descărcărilor electropulsive în instalații speciale numite electroplasmolizatoare în care electrozii pot fi fixați sau mobili (fig. 96).

În extractor sînt instalați doi electrozi la care se aduce curentul impulsiv de înaltă frecvență și în urma descărcărilor electrice în amestec apar unde de

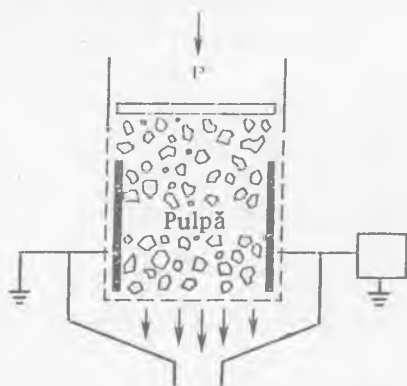


Fig. 96. Schema electroplasmolizatorului cu impulsuri și electrozi fixați

șoc care creează o presiune impulsivă înaltă. Aceasta cauzează amestecarea intensă a produsului vegetal, pătrunderea extragentului în interiorul celulelor care, la rîndul său, accelerează difuziunea intracelulară, dispăre stratul difuzional de frontieră și sporește mult difuziunea convectivă. În afară de aceasta, în urma descărcării prin scînteii în amestec se formează caverne plasmactice care, mărimdu-se în volum, ating maximul și se închid. Într-un timp foarte scurt și în spațiu mic se cedează o cantitate enormă de energie și are loc o microexplozie, care

distruge structurile celulare ale produsului vegetal. Procesul în așa fel este accelerat pe contul spălării principiilor active din celulele distruse.

Printre factorii care influențează acest proces pot fi numiți: intensitatea și durata impulsului electric, cît și numărul de descărcări într-o unitate de timp. Această metodă permite a micșora cu mult timpul de extracție și mărește randamentul principiilor biologic active extrase. Electroplasmoliza se află în perspectivă și la obținerea preparatelor medicamentoase din produse vegetale și animale proaspete. Acțiunea impulsurilor electrice duce la distrugerea membranelor proteolipidice fără a afecta integritatea învelișurilor celulare. Ca rezultat se mărește rentabilitatea sucului obținut, îmbogățit cu principii active.

9.5.4. Extracția prin electrodializă

Extracția se efectuează în instalații construite din materiale izolante cum ar fi lemnul, diferite compoziții plastice și cu fund conic din inox, deasupra căruia se instalează o placă inoxidabilă perforată, care servește drept catod (fig. 97). Pe acest fund fals, ajustat cu material filtrant, se pune produsul vegetal, în prealabil fragmentat și umectat, pe care se lasă un capac acoperit cu material, în care sînt montați anozii de grafit. Electrozii sînt uniți la sursa de curent continuu (115 A, densitatea la catod - 0,6 A/m, intensitatea - 0,8 W/cm).

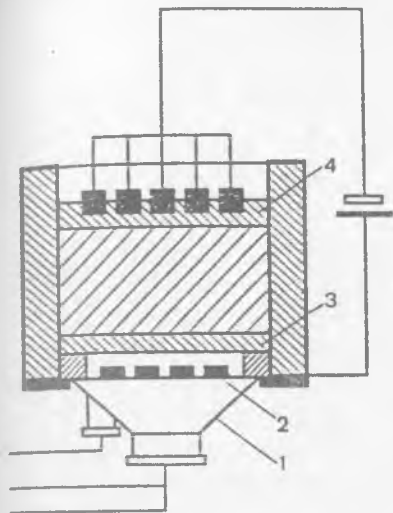


Fig. 97. Schema instalației de extracție prin electrodializă: 1 — extractor; 2 — fund fals perforat (catod); 3 — material filtrant; 4 — placă de oțel cu anod

Sub influența curentului electric se schimbă potențialul electric de la suprafața materialului, se facilitează umectarea lui, se accelerează mișcarea ionilor substanțelor biologic active, astfel mărindu-se difuziunea moleculară care sporește extracția. Forța motrice a procesului de extracție în cazul dat este diferența de concentrații ale substanțelor de pe ambele părți ale peretelui semiimpermeabil care-l prezintă învelișul celular. Această metodă este utilizată pe larg la extracția alcaloizilor, care față de alte metode mărește randamentul cu 20% și durata procesului se micșorează de două ori.

9.5.5. Extracția cu ajutorul dispozitivului pulsativ cu rotor (DPR)

Extracția cu acest dispozitiv este bazată pe circularea amestecului de produs vegetal și extragent aflat în diferite raporturi. DPR este alcătuit din corp (stator) ajustat cu ștuțuri de alimentare și evacuare. În interiorul statorului se află un rotor pe care sînt fixați cilindri perforați cu adîncituri. Pe peretele interior al statorului sînt montați un număr egal de cilindri perforați. La rotirea rotorului cilindrii trec printre cilindrii montați în corp, interspațiul dintre care poate fi reglat de la 0,25 pînă la 2 mm, în funcție de textura produsului vegetal. Rotorul poate efectua de la 800 pînă la 4000 turații/min., numărul de adîncituri în cilindri — 5—40, lățimea de 5—40 mm. Cilindrii pot fi substituiți de dinți așezați concentric. Lucrul acestui dispozitiv duce la o acțiune mecanică intensă asupra produsului creînd o turbulență și pulsație eficientă a amestecului.

DPR de obicei este montat în instalație printr-un contur închis circular la un extractor cu amestecător (fig. 98). Extractorul poate fi ajustat cu cămașa

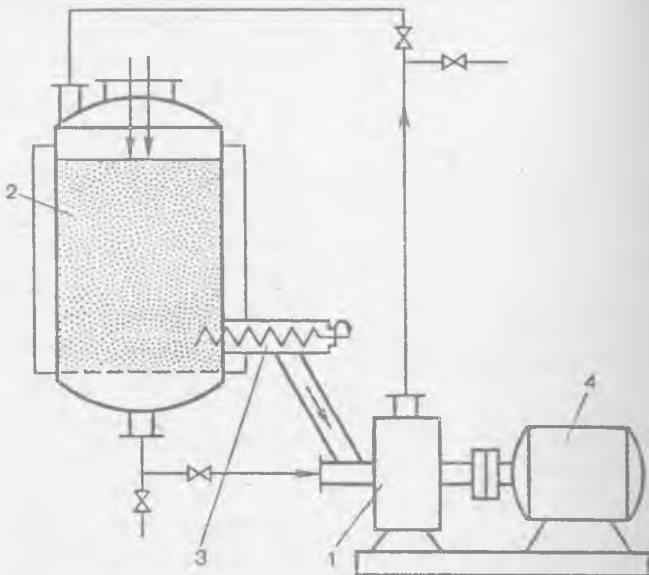


Fig. 98. Schema instalației cu dispozitiv pulsativ cu rotor: 1 — dispozitiv pulsativ cu rotor; 2 — extractor; 3 — alimentator elicoidal; 4 — motor electric

de vapori care permite a efectua procesul la cald sau la rece. Când DPR este pus în funcțiune, faza lichidă se scurge din partea de jos a extractorului, iar produsul vegetal este adus de alimentatorul elicoidal aranjat din partea dreaptă deasupra fundului fals. Din DPR amestecul se ridică în sus și prin ștuțul din capacul extractorului se aduce din nou în extractor. Procesul are loc pînă la obținerea unui lichid extractiv concentrat. În această instalație procesul de extracție este însoțit de distrugerea produsului. Aceasta permite a micșora cu mult pierderile materiale și a intensifica procesul de extracție.

În calitate de extragent pot fi folosite uleiurile vegetale și minerale, etanul diclorid, metilenul clorid ș. a.

Această metodă este pe larg utilizată la obținerea uleiurilor de cătină, tincturilor de calendulă și odolean, a complexului de carotinoide din fructele de măceș, a oximetilantrachinonei din scoarța de crușin ș. a.

DPR pot fi montate și într-o baterie, astfel sporesc cu mult extracția și capacitatea de lucru.

9.5.6. Utilizarea gazelor lichefiate la extracția proauselor naturale din plantele medicinale

Actualmente la producerea preparatelor fitoterapice pentru extragerea substanțelor biologic active din plantele medicinale sînt folosiți pe larg solvenții organici. Din cauza neperfecționării unor etape de producere și a regenerării incomplete a solvenților organici o mare parte a lor este aruncată cu apele de scurgere industriale și prin ventilare în mediul ambiant. După cum se știe, majoritatea solvenților organici sînt inflamabili și explozibili, toxici și nu totdeauna sînt selectivi față de grupa determinată a substanțelor naturale. În afară de aceasta procesul extragerii decurge timp îndelungat, iar pentru separarea solvenților din extracte se cere crearea temperaturilor înalte, ce duc la degradarea substanțelor extractive.

Utilizarea gazelor lichefiate cu scop de solvenți permite a scurta durata extracției, a obține extracte anhidre native, a evita acțiunea temperaturilor înalte la etapa concentrării și a ridica calitatea produselor necesare.

Primele lucrări de utilizare a gazelor lichefiate în calitate de solvenți au apărut încă la începutul anilor 30. Cercetările au arătat că extractele obținute cu gazele lichefiate, păstrează pe deplin proprietățile aromate și gustul materiei prime, substanțele se extrag în mod nativ (natural) și conțin mai puțin balast. Analiza comparativă a extractelor obținute prin utilizarea de carbon dioxid lichefiat și a propanului lichefiat a arătat că carbonul dioxid lichefiat este un solvent mai selectiv pentru uleiurile eterice decît propanul lichefiat, care extrage amestecul de uleiuri grase și eterice.

Procesul extracției substanțelor naturale din produsul vegetal prin intermediul gazelor lichefiate la etapele tehnologice principale (extracția și evaporarea) se efectuează în lipsa aerului atmosferic la temperatură normală. Aceasta exclude formarea produselor de oxidare în timpul extracției și evaporarea solventului.

Gazele lichefiate sînt folosite pe larg în industria alimentară și cosmetică. Actualmente sînt studiate peste 100 de extracte obținute din plante medicinale.

Utilizînd carbonul dioxid lichefiat, a fost obținut un preparat de tip nou din rădăcini și rizomi de odolean care conține ulei eteric, valepotriate, acid liber izovalerianic și alte substanțe care se deosebesc considerabil de extractul dens de odolean folosit în practica farmaceutică.

Începînd cu 1970, au fost efectuate cercetări științifice cu scopul folosirii compușilor de clor și fluor ai hidrocarburilor, agenți criogenici

din rîndul metanului, etanului, propanului și butanului în calitate de solvenți ai substanțelor biologic active. Au fost cercetate peste 20 de plante medicinale.

Rezultatele au demonstrat că agenții criogenici cercetați extrag uleiurile eterice și grase, derivații cumarinelor, clorofila, alcaloizii și un șir de alte substanțe naturale.

Dintre solvenți pentru uleiurile eterice s-a dovedit a fi mai selectiv agentul criogenic G-318 care practic nu extrage uleiurile grase.

Cercetările efectuate au arătat că agenții criogenici demonstrează proprietățile extractive specifice față de substanțele naturale.

Deci, de acum la etapa de extracție, prelucrînd plantele medicinale cu diferiți agenți criogenici, se poate de obținut fracții separate ale substanțelor hidrosolubile (poliglucide, albumine, compuși fenolici etc.). De aceea șrotul prelucrat cu agenți criogenici poate fi utilizat mai departe pentru extragerea altor substanțe biologic active, care se extrag cu solvenți polari. Prelucrarea consecutivă a produsului cu solvenți criogenici, apoi cu solvenți polari, cum este apa, amestecurile hidroalcoolice, alcoolii, acetona ș. a. permite a folosi complet materia primă vegetală prețioasă.

Intr-un șir de țări (Germania, S.U.A., Franța și Anglia) pentru extragerea substanțelor naturale au fost propuse gazele lichefiate aflate în condiții supercritice de presiune și temperatură. Astfel se observă o schimbare bruscă a proprietăților la unele gaze în direcția creșterii proprietăților de dizolvare. Proprietatea ridicată de dizolvare a gazelor lichefiate în condiții supercritice pentru carbonul dioxid, presiunea de 600 bar. și temperatura de 40°C se lămu-resc prin mărirea însemnată a difuziei.

Randamentul extracției în așa condiții atinge 95-98%. Printre inconveniente metodei extracției cu gaze lichefiate în condiții supercritice sînt dificultatea și pericolul efectuării procesului la presiuni înalte, cheltuielile însemnate la construcția utilajului și exploatarea instalației.

Deci prelucrarea plantelor medicinale, precum și a celor eterooleaginoase cu gaze lichefiate, cu scopul de a extrage componentele în stare nativă (naturală), face parte din procesele tehnologice noi de înaltă eficiență, care ridică calitatea produsului, capabile să utilizeze mai eficace resursele materiale, cît și să asigure micșorarea cheltuielilor muncitorești și energetice.

Deci principalele avantaje la folosirea gazelor lichefiate în calitate de extragenți, în comparație cu solvenții organici de rînd, sînt:

- extragerea mai deplină a componentelor din materia primă;
- proprietatea selectivă ridicată, care permite a primi extracte anhidre naturale cu un conținut minimal de substanțe însoțitoare;

- lipsa la extractele, obținute cu ajutorul gazelor lichefiate, a mirosului solventului și a substanțelor toxice pentru organismul uman;
- pătrunderea ușoară în interiorul celulei materialului și intensificarea însemnată a procesului extracției datorită indicilor mici de vîscozitate și a tensiunii superficiale a gazelor lichefiate;
- posibilitatea înlăturării solventului la temperaturi mici și protejarea substanțelor termolabile și arome din plante la descompunere;
- calitatea înaltă a extractelor și stabilitatea lor la stocare din cauza omogenității chimice și inerte a gazelor lichefiate.

Procedeul extracției cu gaze lichefiate se efectuează la presiuni ridicate, ce în plan tehnologic are o mare însemnătate, deoarece la micșorarea presiunii deja la temperatura camerei extragentul repede se volatilizează din produsul extras și materia prelucrată.

Fiecare gaz lichefiat posedă proprietăți fizico-chimice și termodinamice individuale. De aceea, folosind diferite gaze și amestecurile lor, cît și amestec de gaze cu solvenți polari, se poate de ales un așa solvent, care posedă proprietăți selective determinate. Dacă e necesar, se poate consecutiv de efectuat extracția cu gaze lichefiate, iar mai apoi cu solvenți polari pentru a obține fracții de substanțe naturale aparte. Aceasta permite a efectua extragerea substanțelor naturale din plante cu solvenți, care posedă polaritate diferită. În asemenea mod (procedeu) se introduce în procesul tehnologic extracția selectivă cu solventul care în caz de necesitate va extrage substanțe individuale naturale, complexe, clase de compuși, neatingînd alte substanțe extractive rămase în srot.

Prin cele spuse se poate menționa că gazele lichefiate sînt solvenți cu perspectivă pentru extracția substanțelor naturale (în special lipofile) din plantele medicinale și pot substitui un șir de solvenți organici toxici, inflamabili și explozibili (metilencloridul, cloroformul, diclorețanul, benzenul, eterul de petrol, hexanul etc.), utilizați actualmente. Extracția cu carbon dioxid lichefiat se efectuează în instalația, schema căreia este prezentată în fig. 99.

Schema permite extragerea dintr-un extractor sau folosind bateria de extractoare.

Extractoarele se încarcă cu produs vegetal din buncăr (12) în porții prin gurile situate în partea superioară a extractoarelor. Extractul prin filtre (15) nimerește în evaporatorul pelicular (22). Gazul, carbonul dioxid, din evaporator se îndreaptă în condensator și apoi din nou la extragere. Temperatura extracției este de obicei 20°C, presiunea în sistem circa 600 N/m². La finele

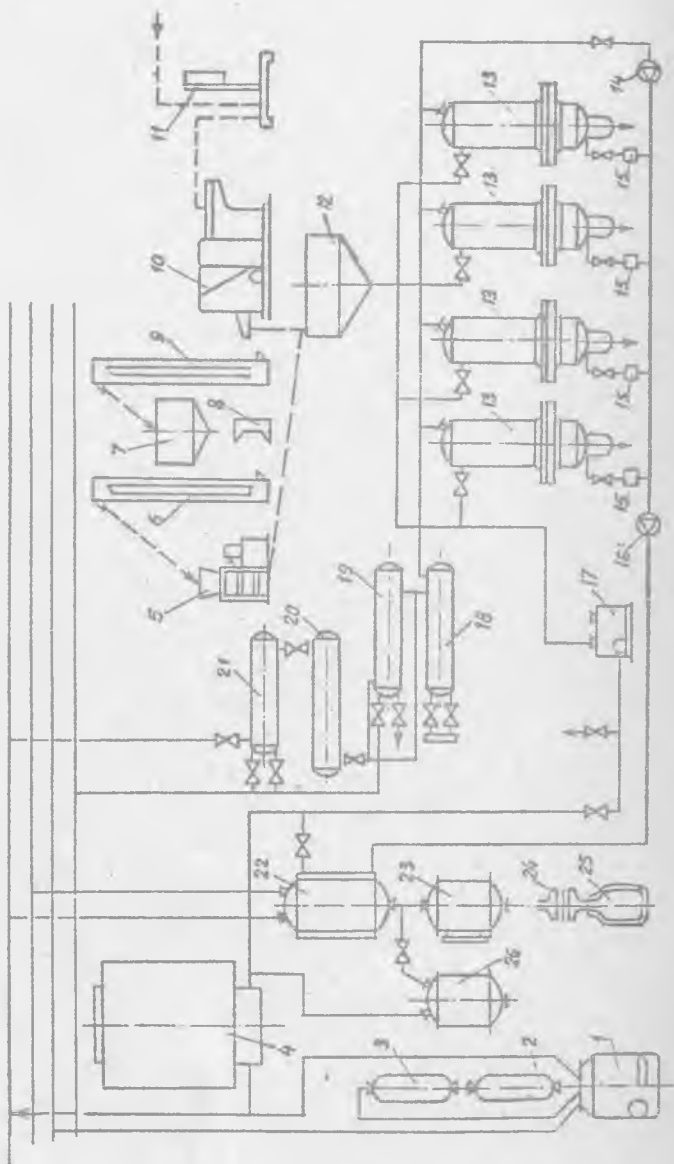


Fig. 99. Schema principală a instalației industriale de producere a extractelor cu utilizarea de carbon dioxid lichefiat: 1 – compresor; 2, 3 – filtre silicagel; 4 – gazogen; 5 – dezintegrator; 6, 9 – elevatoare pentru produs vegetal; 7 – buncăr intermediar; 8, 11 – balanțe; 10 – strung cu valvuri; 12 – buncăr de alimentare; 13 – extractoare; 14, 16 – pompe; 15 – filtre; 17 – pompe cu vid; 18, 20 – rezervoare pentru solvent; 19, 21 – condensatoare; 22 – vaporizator pelicular; 23 – colector pentru extract; 24 – filtru; 25 – ambalaj pentru extract; 26 – rezervor de scurgere

procesului extractoarele se deconectează din linia de alimentare cu solvent și se unesc la pompa (16) pentru scurgerea extractului. Presiunea în extractoare se egalează cu cea din gazogen, după ce se include pompa cu vid (17), și restul de carbon dioxid se pompează în gazogen (4). După scăderea presiunii pînă la cea atmosferică, extractul se culege din evaporator în colector (23), mai apoi prin filtru (24) se trece la fisionare (25). Fisionarea extractului se efectuează în vase emailate.

Capitolul 10

TINCTURI

Tincturile (din lat. *tinctio* – a umecta, a scufunda, a colora) reprezintă extracții etanolice din produse vegetale medicamentoase, obținute fără încălzire și înlăturare de extragent. De obicei, ele sînt lichide transparente, colorate, cu mirosul și gustul specific al produsului vegetal din care sînt preparate.

Este una din cele mai străvechi forme medicamentoase care nu și-a pierdut însemnătatea pînă în prezent. Actualmente în practica medicală sînt utilizate mai mult de 50 denumiri de tincturi, reglementate de monografiile farmaceutice și altă DTN.

După compoziție deosebim tincturi simple și compuse. Cele simple sînt obținute dintr-un singur produs vegetal, iar cele compuse-din două și mai multe produse vegetale.

Cantitatea de extragent cu care se face extracția este de 10 ori mai mare pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin principii puternic active (1 : 10) și de 5 ori mai mare față de cantitatea de produs vegetal cu principii anodine (1 : 5).

Tehnologia tincturilor este alcătuită din mai multe etape: pregătirea produsului vegetal și a extragentului, extracția principiilor active din produsul vegetal (dizolvarea extractelor dense sau uscate); purificarea lichidului extractiv, standardizarea produsului finit.

Pregătirea produsului finit constă în uscarea, fragmentarea și separarea de praf. Extragentul se prepară prin diluarea etanolului de concentrație mare pînă la concentrația cerută de DTN.

Tincturile pot fi obținute prin macerare, macerare cu utilizare de turboextracție, circularea extragentului, macerarea fracționată, percolare, dizolvarea extractelor dense și uscate.

Prin dizolvare se obține elixirul pectoral (tinctură compusă) – prin dizolvarea extractului dens de lemn-dulce.

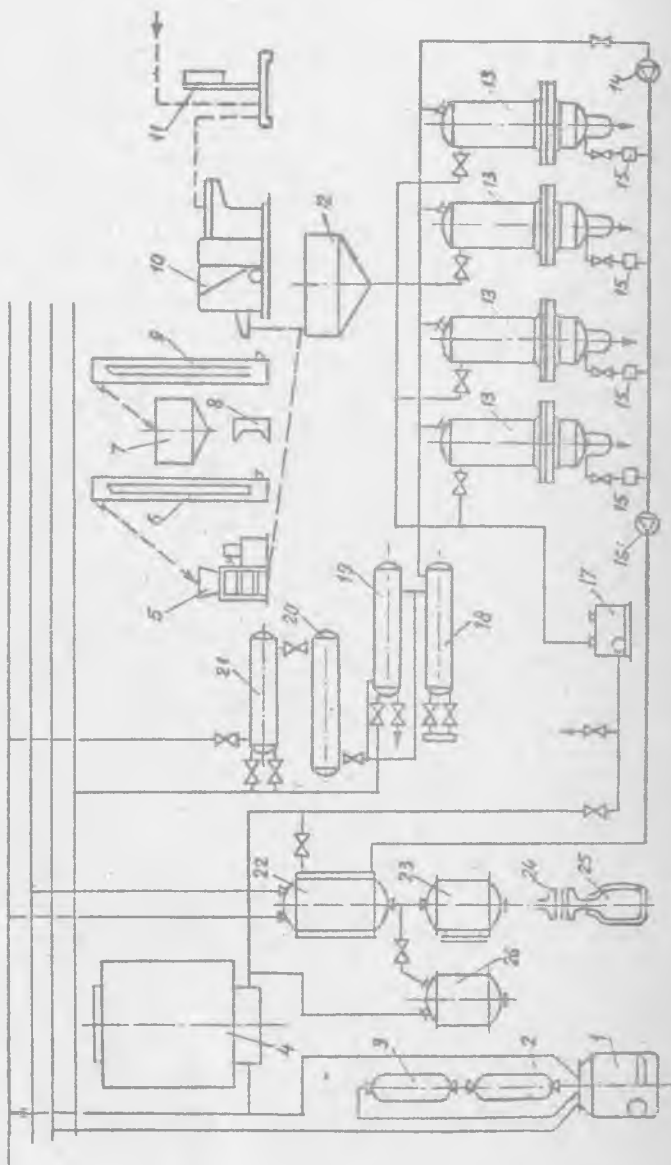


Fig. 99. Schema principală a instalației industriale de producere a extractelor cu utilizarea de carbon dioxid lichefiat: 1 — compresor; 2, 3 — filtre silicagel; 4 — gazogen; 5 — dezintegrator; 6, 9 — elevatoare pentru produs vegetal; 7 — buncăr intermediar; 8, 11 — balanțe; 10 — strung cu valvuri; 12 — buncăr de alimentare; 13 — extractoare; 14, 16 — pompe; 15 — filtre; 17 — filtru; 18, 20 — rezervoare pentru solvent; 19, 21 — condensatoare; 22 — vaporizator pelicular; 23 — colector pentru extract; 24 — filtru; 25 — ambalaj pentru extract; 26 — rezervor de

procesului extractoarele se deconectează din linia de alimentare cu solvent și se unesc la pompa (16) pentru scurgerea extractului. Presiunea în extracție se egalează cu cea din gazogen, după ce se include pompa cu vid (17), și restul de carbon dioxid se pompează în gazogen (4). După scăderea presiunii pînă la cea atmosferică, extractul se culege din evaporator în colector (23), mai apoi prin filtru (24) se trece la fisionare (25). Fisionarea extractului se efectuează în vase emailate.

Capitolul 10

TINCTURI

Tincturile (din lat. *tinctio* – a umecta, a scufunda, a colora) reprezintă extracții etanolice din produse vegetale medicamentoase, obținute fără încălzire și înlăturare de extragent. De obicei, ele sînt lichide transparente, colorate, cu mirosul și gustul specific al produsului vegetal din care sînt preparate.

Este una din cele mai străvechi forme medicamentoase care nu și-a pierdut însemnătatea pînă în prezent. Actualmente în practica medicală sînt utilizate mai mult de 50 denumiri de tincturi, reglementate de monografiile farmacopeice și altă DTN.

După compoziție deosebim tincturi simple și compuse. Cele simple sînt obținute dintr-un singur produs vegetal, iar cele compuse-din două și mai multe produse vegetale.

Cantitatea de extragent cu care se face extracția este de 10 ori mai mare pentru tincturile preparate din produse vegetale care conțin principii puternic active (1 : 10) și de 5 ori mai mare față de cantitatea de produs vegetal cu principii anodine (1 : 5).

Tehnologia tincturilor este alcătuită din mai multe etape: pregătirea produsului vegetal și a extragentului, extracția principiilor active din produsul vegetal (dizolvarea extractelor dense sau uscate); purificarea lichidului extractiv, standardizarea produsului finit.

Pregătirea produsului finit constă în uscarea, fragmentarea și separarea de praf. Extragentul se prepară prin diluarea etanolului de concentrație mare pînă la concentrația cerută de DTN.

Tincturile pot fi obținute prin macerare, macerare cu utilizare de turboextracție, circularea extragentului, macerarea fracționată, percolare, dizolvarea extractelor dense și uscate.

Prin dizolvare se obține elixirul pectoral (tinctură compusă) – prin dizolvarea extractului dens de lemn-dulce.

Nr. d/o	Denumirea tincturii	Produsul vegetal, concentrația etanolului, raportul, metoda preparării	Principii active, farmacoterapie
1	2	3	4
1	<i>Tinctura Absinthii</i> Tinctură de pelin	Partea aeriană (<i>Artemisia absinthium</i>) 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric, glicozide amare. Tonic amar.
2	<i>Tinctura Araliae</i> Tinctură de aralie	Rădăcini (<i>Aralia mandshurica</i>) 70%; 1 : 5; P	Saponozide triterpenice. Remediul tonifiant, stimulant.
3	<i>Tinctura Arnicae</i> Tinctură de arnică	Flori (<i>Arnica montana</i>) 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric. Carotinoide. Extern la tratarea plăgilor.
4	<i>Tinctura Belladonnae</i> Tinctură de mătrăgună	Frunze (<i>Atropa Belladonna</i>) 40%; 1 : 10; P	Alcaloizi. Antispasmodic, sedativ antispastic indicat în spasme ale musculaturii netede intestinale, dischinezii biliare, colite, B.
5	<i>Tinctura Berberidis</i> Tinctură de dracilă	Frunze (<i>Berberis vulgaris</i>) 40%; 1 : 5; P	Alcaloizi. În hemoragii post-natale. Colecistite.
6	<i>Tinctura Calendulae</i> Tinctură de gălbenea	Flori (<i>Calendula officinalis</i>) 70%; 1 : 10; P	Flavonoide, saponozide. La plăgi și ulcerații purulente, convulsii.
7	<i>Tinctura Capsici</i> Tinctură de ardei	Fructe (<i>Capsicum annum</i>) 90%; 1 : 10; P	Alcaloizi. Excitator extern la nevralgii, miozite etc.
8	<i>Tinctura Convalariae</i> Tinctură de lăcrămioară	Partea aeriană (<i>Convalariae majalis</i>) 70%; 1 : 10; P	Cardenolide. Remediul cardio-tonic.
9	<i>Tinctura Crataegi</i> Tinctură de păducel	Flori (<i>Crataegus sanguinea</i>) 70%; 1 : 5; P	Flavonoide. Indicată la dereglările cardiace.
10	<i>Tinctura Eucalypti</i> Tinctură de eucalipt	Frunze (<i>Eucalyptus globulus</i>) 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric. (Cineol) Antiinflamator, antiseptic.
11	<i>Tinctura Echinopanax</i> Tinctură de echinopanax	Rizomi și rădăcini (<i>Echinopanax elatum</i>) 70%; 1 : 5; P	Saponozide sterolice. Remediul stimulator.
12	<i>Tinctura Ginseng</i> Tinctură de genșen	Rădăcini (<i>Panax ginseng</i>) 70%; 1 : 10; M	Saponozide triterpenice. Stimulator al SNC.
13	<i>Tinctura Hiperici</i> Tinctură de pojar-niță	Partea aeriană (<i>Hipericum perforatum</i>) 40%; 1 : 5; P	Derivați ai antracenuului la tratarea gingivitei, stomatitei.

1	2	3	4
14	<i>Tinctura Lagohili</i> Tinctură de lagohil	Flori și frunze (<i>Lagohilus inebrians</i>) 65%; 1 : 10; P	Vitamine. Remediu hemostatic.
15	<i>Tinctura Leonuri</i> Tinctură de talpa gâștei	Partea aeriană (<i>Leonurus quelobatus</i> și <i>L. cardiaca</i>) 70%; 1 : 5; P	Flavonoide. Sedativ.
16	<i>Tinctura Menthae</i> Tinctură de mentă	Frunze și ulei eteric de mentă (<i>Mentha piperita</i>) 90%; 1 : 20; + 5% ulei eteric P + D	Ulei eteric (Mentol). Antivomitant. Analgezic la dureri nevralgice.
17	<i>Tinctura Ononidis</i> Tinctură de osul iepurelui	Rădăcini (<i>Ononis arvensis</i>) 20%; 1 : 5; P	Saponozide triterpenice și flavonoide. Antiemoroidal.
18	<i>Tinctura Schizandrae</i> Tinctură de lămâi chinezesc	Semințe (<i>Schizandra chinensis</i>) 95%; 1 : 5; M	Lignane. Ulei eteric. Stimulator al SNC.
19	<i>Tinctura Sterculiae</i> Tinctură de sterculia	Frunze (<i>Sterculia platanifolia</i>) 70%; 1 : 5; P	Alcaloizi. Remediu stimulator.
20	<i>Tinctura Sophorae japonicae</i> Tinctură de salcâm japonez	Fructe (<i>Sophora japonica</i>) 48%; 1 : 2; P	Flavonoide. Pentru tratarea ulcerului și inflamațiilor.
21	<i>Tinctura Valerianae</i> Tinctură de odolean	Rizomi și rădăcini (<i>Valeriana officinalis</i>) 70%; 1 : 5; P	Ulei eteric, acidul izovaleric. Sedativ.
22	<i>Tinctura Veratri</i> Tinctură de strigoaie	Rizomi și rădăcini (<i>Veratrum lobelianum</i>) 70%; 1 : 10; P	Alcaloizi. Antiparazitar (remediu veterinar).

Exemple de tincturi simple cu indicarea produsului vegetal, concentrației etanolului, raportul dintre produsul vegetal și lichidul extractiv obținut, metoda de preparare, cît și conținutul de principii active și acțiunea farmacologică sînt prezentate în tab. 6.

10.1. PARTICULARITĂȚILE PREPARĂRII UNOR TINCTURI

Tinctura de mentă (*Tinctura Menthae*). Componența: frunze de mentă 50,0 p. m., ulei de mentă 50,0 p. m., etanol 90% pînă la 1000 p. v. Tinctura se prepară prin macerare fracționată. La început se obțin 950 p. v. de extract

în care se dizolvă 50 p. m. de ulei de mentă și se aduce cu etanol 90% la 1000 p. v.

✓ **Tinctura amară** (*Tinctura amara*). Componența: partea aeriană de cintaură 60,0 p. m., frunze de trifoi de baltă 60,0 p. m., rizomi de obligeană 30,0 p. m., partea aeriană de pelin 30,0 p. m., coji de mandarin 15,0 p. m.; etanol 40% pînă la 1000 p. v. Specificul preparării acestei tincturi constă în aceea că fiecare produs vegetal este fragmentat separat conform cerințelor DTN, apoi se obține un amestec care se extrage prin percolare cu etanol 40%.

Elixir pectoral (*Elixir pectoralae*) sau de lemn-dulce (*Elixirum cum extracta Glycyrrhizae*). Componența: extract dens de lemn-dulce 60,0 p. m.; apă purificată 180,0 p. m., sol. de amoniac 10%—10,0 p. m.; ulei de anason 1,0 p. m.; etanol 90%—49,0 p. m.

Extractul dens sau uscat de lemn dulce se dizolvă în apă de amoniac timp de 48 de ore la care se adaugă uleiul eteric de anason în etanol de 90%.

10. 2. STANDARDIZAREA ȘI METODELE GENERALE DE ANALIZĂ A TINCTURILOR

Problemele de standardizare s-au pus în prim-plan începînd cu FS VIII. În prezent, în majoritatea tincturilor se determină conținutul substanțelor active pe cale chimică (tincturile, ce conțin alcaloizi, substanțe tanante, uleiuri eterice, acizi organici și alte substanțe) sau pe cale biologică (tincturile care conțin glicozide cardiotonice și substanțe amare). Cînd este necesar, tincturile se aduc la condițiile necesare în ce privește conținutul substanțelor active sau pînă la acțiunea corespunzătoare (numărul de UA), adăugînd extract curat sau din tincturi cu conținut de alcaloizi sau UA mărite.

Dintre metodele generale de analiză a tincturilor fac parte: controlul proprietăților organoleptice și al concentrației cantitative a alcoolului, substanțelor extractive, precum și proba de determinare a impurităților (săruri ale metalelor grele).

Controlul proprietăților organoleptice. Tincturile trebuie să fie transparente și să păstreze mirosul și gustul substanțelor, care se află în produsul vegetal inițial. Precipitatele care se formează în timpul păstrării se filtrează și din nou se controlează calitatea tincturilor. Dacă după analiză tincturile corespund cerințelor înaintate, ele se consideră valabile pentru administrare.

Controlul alcoolului se determină după una din metodele permise în FS XI (vol. 1, p. 26. Determinarea cantitativă a alcoolului în preparatele farmaceutice).

Reziduul uscat (substanțele extractive) în tincturi se determină astfel. Se introduc 5 ml de tinctură într-un bix de sticlă cântărit în prealabil, se evaporă pe baie de apă și se usucă exact ore la temperatura de 100–105°C. După răcire bixul se cântărește. Reziduul se calculează la 100 ml de tinctură.

Metalele grele. 5 ml de tinctură se evaporă complet, se adaugă 1 ml de acid sulfuric concentrat, se arde cu precauție și se calcinează. Scrumul obținut se tratează la încălzire cu 5 ml de soluție de amoniu acetat saturată, se filtrează printr-un filtru cantitativ, se spală cu 5 ml de apă și se adaugă apă pînă la volumul de 100 ml; 10 ml de soluție obținută nu trebuie să conțină metale grele în cantitate mai mare de 10 ml de soluție-etalon, adică cel mult 0,001% în preparat.

Conservarea tincturilor. La păstrare în tincturi pot decurge diferite procese fizice și chimice, care de obicei se intensifică sub acțiunea luminii solare, oxigenului din aer, a temperaturilor înalte ș. a. m. d. De aceea tincturile trebuie conservate în recipiente bine închise la temperatura camerei într-un loc ferit de lumină. Tincturile ce se modifică sub acțiunea luminii se păstrează în recipiente de sticlă oranj, iar cele inflamabile – departe de foc. La conservare tincturile se întunecă, însă aceasta nu influențează acțiunea lor terapeutică. Tincturile care conțin substanțe toxice se păstrează conform regulilor de conservare stabilite pentru preparatele date.

Precipitatele formate în timpul conservării se separă prin filtrare și dacă tincturile, după controlul corespunzător, îndeplinesc condițiile stabilite, ele se consideră valabile. Calitatea tincturilor trebuie controlată periodic, conform indicațiilor din monografiile farmaceutice corespunzătoare.

Capitolul 11

EXTRACTE

Extraktele (din lat. *extractum* – extract) reprezintă preparate extractive concentrate lichide sau obținute în urma înlăturării parțiale sau totale a extragentului.

Conform cantității de extragent rămasă în produsul finit deosebim:

- 1) extrakte lichide (*extracta fluida*) – cu conținutul de extragent în cantitatea și concentrația inițială (etanol);
- 2) extrakte dense (*extracta spissa*) – cu conținut de extragent nu mai mult de 25%;

în care se dizolvă 50 p. m. de ulei de mentă și se aduce cu etanol 90% la 1000 p. v.

✓ **Tinctura amară** (*Tinctura amara*). Componenta: partea aeriană de cintaură 60,0 p. m., frunze de trifoi de baltă 60,0 p. m., rizomi de obligeană 30,0 p. m., partea aeriană de pelin 30,0 p. m., coji de mandarin 15,0 p. m.; etanol 40% pînă la 1000 p. v. Specificul preparării acestei tincturi constă în aceea că fiecare produs vegetal este fragmentat separat conform cerințelor DTN, apoi se obține un amestec care se extrage prin percolare cu etanol 40%.

Elixir pectoral (*Elixir pectoralae*) sau de lemn-dulce (*Elixirum cum extracta Glycyrrhizae*). Componenta: extract dens de lemn-dulce 60,0 p. m.; apă purificată 180,0 p. m., sol. de amoniac 10%–10,0 p. m.; ulei de anason 1,0 p. m.; etanol 90%–49,0 p. m.

Extractul dens sau uscat de lemn dulce se dizolvă în apă de amoniac timp de 48 de ore la care se adaugă uleiul eteric de anason în etanol de 90%.

10. 2. STANDARDIZAREA ȘI METODELE GENERALE DE ANALIZĂ A TINCTURILOR

Problemele de standardizare s-au pus în prim-plan începînd cu FS VIII. În prezent, în majoritatea tincturilor se determină conținutul substanțelor active pe cale chimică (tincturile, ce conțin alcaloizi, substanțe tanante, uleiuri eterice, acizi organici și alte substanțe) sau pe cale biologică (tincturile care conțin glicozide cardiotonice și substanțe amare). Cînd este necesar, tincturile se aduc la condițiile necesare în ce privește conținutul substanțelor active sau pînă la acțiunea corespunzătoare (numărul de UA), adăugînd extract curat sau din tincturi cu conținut de alcaloizi sau UA mărite.

Dintre metodele generale de analiză a tincturilor fac parte: controlul proprietăților organoleptice și al concentrației cantitative a alcoolului, substanțelor extractive, precum și proba de determinare a impurităților (săruri ale metalelor grele).

Controlul proprietăților organoleptice. Tincturile trebuie să fie transparente și să păstreze mirosul și gustul substanțelor, care se află în produsul vegetal inițial. Precipitatele care se formează în timpul păstrării se filtrează și din nou se controlează calitatea tincturilor. Dacă după analiză tincturile corespund cerințelor înaintate, ele se consideră valabile pentru administrare.

Controlul alcoolului se determină după una din metodele primite în FS XI (vol. 1, p. 26. Determinarea cantitativă a alcoolului în preparatele farmaceutice).

Reziduul uscat (substanțele extractive) în tincturi se determină astfel. Se introduc 5 ml de tinctură într-un bix de sticlă cântărit în prealabil, se evaporă pe baia de apă și se usucă exact ore la temperatura de 100–105°C. După răcire bixul se cântărește. Reziduul se calculează la 100 ml de tinctură.

Metalele grele. 5 ml de tinctură se evaporă complet, se adaugă 1 ml de acid sulfuric concentrat, se arde cu precauție și se calcinează. Scrumul obținut se tratează la încălzire cu 5 ml de soluție de amoniu acetat saturată, se filtrează printr-un filtru cantitativ, se spală cu 5 ml de apă și se adaugă apă până la volumul de 100 ml; 10 ml de soluție obținută nu trebuie să conțină metale grele în cantitate mai mare de 10 ml de soluție-etalon, adică cel mult 0,001% în preparat.

Conservarea tincturilor. La păstrare în tincturi pot decurge diferite procese fizice și chimice, care de obicei se intensifică sub acțiunea luminii solare, oxigenului din aer, a temperaturilor înalte ș. a. m. d. De aceea tincturile trebuie conservate în recipiente bine închise la temperatura camerei într-un loc ferit de lumină. Tincturile ce se modifică sub acțiunea luminii se păstrează în recipiente de sticlă oranj, iar cele inflamabile – departe de foc. La conservare tincturile se întunecă, însă aceasta nu influențează acțiunea lor terapeutică. Tincturile care conțin substanțe toxice se păstrează conform regulilor de conservare stabilite pentru preparatele date.

Precipitatele formate în timpul conservării se separă prin filtrare și dacă tincturile, după controlul corespunzător, îndeplinesc condițiile stabilite, ele se consideră valabile. Calitatea tincturilor trebuie controlată periodic, conform indicațiilor din monografiile farmaceutice corespunzătoare.

Capitolul 11

EXTRACTE

Extracțele (din lat. *extractum* – extract) reprezintă preparate extractive concentrate lichide sau obținute în urma înlăturării parțiale sau totale a extractului.

Conform cantității de extragent rămasă în produsul finit deosebim:

- 1) extracțe lichide (*extracta fluida*) – cu conținutul de extragent în cantitatea și concentrația inițială (etanol);
- 2) extracțe dense (*extracta spissa*) – cu conținut de extragent nu mai mult de 25%;

3) extracte uscate (*extracta sicca*) - cu conținut de extragent (umiditate) nu mai mare de 5%.

În funcție de extragentul folosit la extracție deosebim: extracte obținute cu apă (*extracta aquosa*), cu etanol (*extracta spirituosa*), cu eter (*extracta aetherea*), cu ulei (*extracta oleosa*).

Produsul vegetal folosit la prepararea extractelor trebuie să corespundă cerințelor DTN (conținutul standard de principii active, proaspăt uscat, anumit grad de fragmentare și umiditate etc.).

Procesul de extracție este strâns legat de selectarea adecvată a extragentului, care în mare măsură determină și metoda de preparare a extractului. În calitate de extragent se folosesc etanolul de diferită concentrație, solvenți organici, uleiuri vegetale și minerale.

Extractele pot fi obținute prin macerarea fracționată cu diferite modificări percolare, repercolare, extracția în contracurent ș. a.

Asortimentul extractelor, așa ca și al tincturilor, se schimbă continuu. În prezent monografiile farmaceutice reglementează producerea a mai mult de 45 de denumiri de extracte fluide, dense și uscate incluse în Nomenclatorul de stat.

11.1. EXTRACTELE FLUIDE

Acest grup de extracte se prepară, de obicei, în raportul 1 : 1, deci din 1 p. m. de produs vegetal se obțin 1 p. v. extract lichid. Acest raport face comodă utilizarea lor în practica farmaceutică la dozarea față de produsul vegetal. Consistența lichidă a extractelor permite folosirea lor pe larg la prepararea formelor medicamentoase lichide, deoarece ele ușor pot fi măsurate din sistemul de biurete sau cu pipetele.

Metodele de producere a extractelor fluide sînt mai simple decît a celor dense și uscate și sînt accesibile multor întreprinderi, nu este necesară folosirea de uscătorii și de energie suplimentară la înlăturarea extragentului. Excluderea etapei de evaporare la prepararea extractelor fluide permite a păstra principiile active în starea lor nativă, iar substanțele volatile rămîn complet în extract (uleiuri eterice).

În același timp extractele fluide nu sînt lipsite de unele inconveniente. Față de tincturi, ele conțin substanțe balast în cantități însemnate și la conservare, în condiții de temperatură joasă, cît și în urma volatilizării parțiale a etanolului, duc la formarea de precipitate. Din această cauză, extractele lichide trebuie păstrate în limitele de temperatură 15–20°C și în vase închise etanș. Suma substanțelor extractive în ele poate atinge 25%.

Nomenclatura extractelor fluide

Nr. d/o	Denumirea extractului	Produsul vegetal, concentrația etanolului			Principiile active, farmacoterapia
		1	2	3	
1	<i>Extractum Bursae pastoris</i> Extract de traisă-ciobanului	Partea aeriană (<i>Capsella Bursa-pastoris</i>), 70%			Colină, acetilcolină, tiramină, saponozide, vitamina K ș. a. În atonia uterului și la hemoragi uterine.
2	<i>Extractum Crataegi</i> Extract de păducel	Fructe (<i>Crataegus sanguinea</i> , <i>C. oxyacantha</i>), 70%			Flavonoide. Ca stimulator și regulator al funcției sistemului cardiovascular.
3	<i>Extractum Eleutherococci</i> Extract de eleuterococ	Rădăcini (<i>Eleutherococcus senticosus</i>), 40%			Saponozide triterpenice, Stimulator al SNC.
4	<i>Extractum Frangulae</i> Extract de crușin	Scoarță (<i>Frangula alnus</i>), 70%			Derivați ai antracenului. Purgativ.
5	<i>Extractum Leuzeae</i> Extract de leuzea	Rădăcini și rizomi (<i>Leuzea carthamoides</i>), 70%			Lignane. Stimulator al SNC și la supradozaj.
6	<i>Extractum Millefolii</i> Extract de conda-soarecelui	Partea aeriană (<i>Achillea millefolium</i>), 40%			Vitamina K. Ulei eteric care conține azulene. Hemostatic.
7	<i>Extractum Passiflorae</i> Extract de pasifloră	Partea aeriană (<i>Passiflora incarnata</i>), 70%			Alcaloizi. Remediu sedativ, la insomnie.
8	<i>Extractum Polygoni hydropiperis</i> Extract de piper de bălță	Partea aeriană (<i>Polygonum hydropiperis</i>), 70%			Flavonoide. Vitamina K. Hemostatic.
9	<i>Extractum Rhodiolae</i> Extract de rodioală	Rădăcini (<i>Rhodiola rosea</i>), 40%			Heterozide fenolice. Remediu stimulator.
10	<i>Extractum Sangisorbae</i> Extract de sorbetea	Rizomi și rădăcini (<i>Sanguisorba officinalis</i>), 40%			Substanțe tanante. La tratarea enterocolitelor, intoxicațiilor. În obstetrică.

1	2	3	4
11	<i>Extractum Stachydis</i> Extract de jaleș	Partea aeriană (<i>Stachys betonicae florum</i>), 40%	Alcaloizi, amine. La hemoragii uterine.
12	<i>Extractum Stigmatum maydis</i> Extract de mășe de porumb	Mășe de porumb (<i>Zea mays</i>), 70%	Flavonoide. Vitaminele K etc. La disfuncții gastrointestinale, colecistite.
13	<i>Extractum Thymi Serpylli</i> Extract de cimbricof	Partea aeriană (<i>Thymus serpyllium</i>), 30%	Ulei eteric, substanțe tanante. Expectoranți, analgezic în nevrite și radiculite.
14	<i>Extractum Thymi vulgaris</i> Extract de cimbru	Partea aeriană (<i>Thymus vulgaris</i>), 20%	Analogic ca la extractul de cimbru.
15	<i>Extractum Urticae</i> Extract de urzică	Frunze (<i>Urtica dioica</i>), 50%	Vitamine (K etc.). Hemostatic. La hemoragii pulmonare, uterine, intestinale.
16	<i>Extractum Viburni</i> Extract de călin	Scorțiș (<i>Viburnum opulus</i>), 50%	Vitamine (K etc.). Hemostatic. La hemoragii uterine.

Procesul de preparare este constituit din următoarele etape: pregătirea produsului vegetal și a extragentului; obținerea extractului din produsul vegetal, purificarea extractului, standardizarea și ambalarea.

Extracțele fluide pot fi preparate prin percolare, repercolare și dizolvare. În tab. 7 este dată caracteristica extracțelor fluide, produse de întreprinderile farmaceutice, incluse în Nomenclatorul de stat.

11.2. EXTRACȚELE DENSE ȘI USCATE

11.2.1. Extracțele dense

Extracțele dense reprezintă o grupă specifică de extracțe, dobândite în cea mai mare parte din plante, care conțin substanțe amare (trifoi de baltă ș. a.), arome amare (pelinul, jențiana ș. a.) sau saponozide (lemn-dulce). Datorită vîscozității mari, ele sînt substanțe aglutinante calitative pentru prepararea pilulelor, în care îndeplinesc rolul nu numai de *constituens*, dar și de *adjuvans* (extractul dens de odolean) și *corrigens*. Extracțele, de asemenea, sînt introduse în componența unor mixturi în calitate de *corrigens*. Printre extracțele dense se înfîlesc preparate, care conțin substanțe cu acțiune puternic activă (mătrăguna). Unele extracțe dense (urzica, piperul de baltă) se produc pentru a fi utilizate în calitate de semifabricat la prepararea medicamentelor mai compuse. Extracțele dense au particularitatea de a se usca la aer, transformîndu-se într-o masă dură, iar în aer umed se alterează și mucegăiesc. De aceea ele trebuie să fie păstrate în vase bine închise. Consistența densă a lor cere o iscusință specială la cîntărirea lor, fiind încorporate în medicamente.

11.2.2. Extracțele uscate

Extracțele uscate sînt cele mai raționale. Numărul lor crește mereu, deși metodele de producere sînt compuse. Totodată pentru grupa aceasta însemnata de extracțe mai sînt întrebări nerezolvate, ce frînează folosirea lor mai largă în practica farmaceutică. De exemplu, nu e soluționată întrebarea obținerii extracțelor stabile ce nu rîncezesc la aer. Se știe că unele extracțe uscate, după ce au fost deschise recipiente, se umectează repede și se transformă în conglomerate. Pentru a evita acest proces tehnologii trebuie să țină cont de următoarele: să determine extragentul necesar, complexul de

balast care însoțește substanțele active, să fie mai puțin higroscopic, să se stabilească substanța de umplere preferată de acel sau alt complex de substanțe extrase.

11.2.3. Metodele de producere

Prepararea extractelor dense include următoarele trei etape principale:

- 1) prepararea soluției extractive; 2) purificarea extractului de balast;
- 3) concentrarea (prin evaporare) soluției extractive.

Prepararea extractelor uscate în primele două etape se face analogic celor dense. Apoi extractul purificat de balast se transformă în pulbere uscată. Uscarea poate fi efectuată prin diferite metode. Mult timp etapa extractului dens era necesară la prepararea extractelor uscate. Mai târziu, după introducerea la uzine a tehnologiei moderne, s-a dovedit că extractele pot fi uscate fără a fi concentrate în prealabil. Folosind uscătorul cu valțuri ce lucrează sub vid sau al celor care lucrează prin pulverizare, se poate trece direct de la soluția extractivă la produsul uscat.

Prepararea soluției extractive. Soluția extractivă din produsul vegetal poate fi obținută prin diferite metode: 1) măcerarea dublă; 2) percolarea; 3) repercolarea; 4) circularea; 5) extragerea continuă prin mișcarea extragentului și a produsului în contracurent, cât și prin alte metode (fragmentarea produsului în mediul extragentului, turboextracția, extracția ultrasonoră și cu oscilații electromagnetice).

Purificarea soluției extractive. Soluțiile extractive apoase, de obicei, conțin o cantitate însemnată de substanțe balast (pectine, mucilagii, amidon ș. a.) care trebuie separate pînă la evaporare. În dependență de cantitatea și caracterul substanțelor balast se folosesc diferite procedee de purificare. Unele soluții extractive se pot limpezi prin fierbere. Albuminele coagulate sedimentează repede. În alte cazuri se adaugă adsorbanți (bentonită, caolină etc.) sau se combină adsorbanții și procedeul de fierbere. Se folosește pe larg metoda sedimentării balastului cu ajutorul alcoolului: soluția extractivă obținută se evaporează pînă la jumătate în părți de volum al drogului folosit. La această masă densă și răcită se adaugă o cantitate dublă de alcool de 95%, se amestecă minușios și se lasă pe 5–6 zile la temperatura de 8°C. Lichidul transparent se decantează de la precipitatul obținut și se filtrează.

Concentrarea. Concentrarea soluției extractive se efectuează prin evaporarea sub vid la 50–60°C și presiunea de 80,0–86,6 kN/m² pînă la

densitatea necesară. Dacă se concentrează soluțiile extractive alcoolice sau soluțiile purificate prin intermediul alcoolului, atunci mai întâi se separă alcoolul, fără a se folosi de vid, apoi se unește linia de vid.

Uscarea. În cazul cînd extractele uscate se produc prin intermediul celor dense, uscarea lor se efectuează în uscătoare cu vid prin mărunțirea ulterioară a masei uscate în moara cu bile. Dacă uscarea extractului se face direct, se folosește uscătorul cu cilindri în vid sau uscătorul prin pulverizare. În primul caz soluția extractivă trebuie să fie puțin concentrată, iar materialul uscat care se culege de pe valțuri trebuie să fie măcinat în moara cu bile.

11.2.4. Nomenclatura și particularitățile tehnologiei

Extracte dense. *Extractum Belladonnae spissum* – extract de mătrăgună. Se produce din frunzele de beladonă cu ajutorul alcoolului de 20% după schema tip de producere a extractelor dense (fig. 100).

Soluția extractivă se obține prin repercolarea sporită. În lucru se află (în poziția demonstrată pe schemă) percolatoarele I–V. Percolatorul VI se descarcă. În caz că extracția este alcoolică, în aparatul de antrenare cu vapori 5 a se efectuează recuperarea alcoolului. Deoarece drogul inițial conține alcaloizi în cantități mai mari decît 0,3% (minimul cerut de farmacopee), deci și extractele obținute conțin alcaloizi mai mult de 1,5%. De aceea pentru a standardiza extractul i se adaugă o cantitate corespunzătoare de melasă. Pentru diluare se poate folosi și extract de beladonă cu cantitate scăzută de alcaloizi. Cantitatea de alcaloizi în extract recalculată pe hiosciamină trebuie să fie în limitele 1,4–1,6%. Lista B. 0,05–0,15 g. Remediu colinolic.

Extractum Glycyrrhizae spissum – extract de lemn–dulce. Se prepară din rădăcini și rizomi de lemn–dulce (*Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*) prin bismacerare cu soluție de amoniac de 0,25%. Prima dată macerarea se face cu o cantitate de 5 ori mai mare față de produsul vegetal timp de 48 de ore, a doua oară – cu o cantitate triplă timp de 24 de ore. Amoniacul transferă acidul de lemn–dulce (puțin solubil în apă) în sarea amoniacală ușor solubilă. Extractul obținut se limpezește (rafinează) prin fierbere timp de 3 ore cu adaos de 5% bentonită.

În industrie extracția se produce în contracurent, într-o baterie de difuzoare cu apă fierbinte. Extractoarele se încălzesc în parte, vehiculul se încălzește după fiecare difuzor.

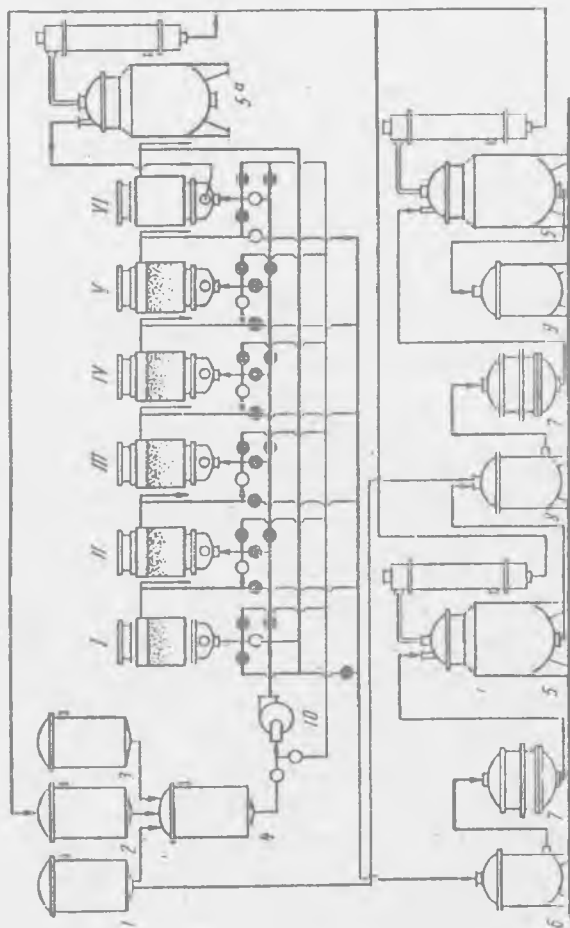


Fig. 100. Schema de producere a extractelor dense: 1 — rezervor pentru alcool etilic; 2 — rezervor pentru distilat; 3 — rezervor pentru apă; 4 — amestecător; 5 — aparat cu vid; 6 — aparat de antrenare cu vapori; 7 — filtru; 8 — sedimentator; 9 — colector pentru produsul finit; 10 — pompă; I—VI — percolatoare

I.A. Muraviov și Iu.G. Pșukov au propus o metodă nouă. Rădăcinile și rizomii fragmentați se înmoaie în soluția de amoniac de 1% astfel încât deasupra drogului se formează un strat de extragent de 15–20 mm și se lasă să turgescieze timp de două zile. Rădăcinile turgesciate se trec de 5 ori prin valțuri metalice concave cu distanța dintre ele micșorată treptat consecutiv (15; 8,4; 1,5; și 0,5 mm). În suculele presate, greutatea căruia este cu 20–25% mai mare decât drogul inițial, trec pînă la 80% de substanțe extractive, aflate în drog. O concentrație atît de înaltă de substanțe extractive e greu de obținut prin alte metode.

Coagularea albuminelor și a mucilagiilor se face cu vapori acuti prin barbotare. Conținutul acidului glicerizinic nu trebuie să fie mai mic de 14%. Se întrebuintează în calitate de substanță inițială la producerea gliciramului.

Întră în componența unor preparate galenice, este un extract clasic pentru pilule și *corrigens* în mixturi.

Extractum Polygonii hydropiperis spissum – extract de piper de baltă. Se prepară din partea aeriană a piperului de baltă (*Polygonum hydropiperis*) cu etanol de 70% prin percolare sau prin repercolare. Umiditatea nu mai mare de 30%. Întră în componența supozitoarelor "Anestezol".

Extractum Taraxaci spissum – extract dens din floare de păpădie (*Taraxacum officinalis*) se prepară prin bismacerare cu ajutorul apei de cloroform. Prima macerare se face timp de 48 de ore, a doua – 24 de ore. Purificarea cu 3–5% de caolin, care se adaugă sub formă de cașită densă. Constituent la pilule.

Extractum Menyanthis spissum – extract dens din trifoi de baltă. Se prepară din frunze de trifoi de baltă (*Menyanthes trifoliata*). Glicozida principală – meniantidina – în apă rece hidrolizează. De aceea cu scopul de a inactiva fermentii extracția se face cu apă fierbinte timp de 6 ore (prima digestie) și 3 ore (digestia a doua). Purificarea se face cu 2% caolin prin fierbere timp de 30 de minute.

Utilizarea – analogică extractului precedent. Din 100 părți de parte aeriană se obțin nu mai mult de 25 de părți de extract.

Extractum Absinthii spissum – extract dens din pelin. Se prepară din partea aeriană de pelin (*Artemisia absinthium*) prin percolare. Ca extragent se folosește apa de cloroform. Extractul se concentrează pînă la o cantitate echivalentă produsului inițial și se purifică cu o cantitate egală de etanol. Limita de amărăciune 1 : 5 000. Se întrebuintează ca amărăciune, de asemenea, ca constituent la prepararea pilulelor.

Extractum Valeriane spissum – extract dens din odolean. Se prepară din rizomi și rădăcini de odolean (*Valeriana officinalis*) cu etanol de 40% prin

percolare. Remediul sedativ și constituent în pilule. Extractul obținut de I.A.Muraviov și Iu.I.Smetanin cu ajutorul carbonului dioxid lichefiat reprezintă un lichid uleios de culoare verde-întunecat, cu miros caracteristic de odolean. Extractul se dizolvă aproape complet în solvenți organici. Cu apa nu se amestecă nici într-un raport. Acțiunea emulsiilor apoase ale extractului este de 1,5 ori mai activă decât a tincturii, preparată obișnuit din aceeași materie primă vegetală. Astfel extractul de odolean poate fi utilizat ca un produs inițial, pentru obținerea diferitelor preparate de odolean.

Extractum Urticae spissum – extract de urzică. Se prepară din frunze de urzică (*Urtica dioica*) cu etanol de 70% prin percolare sau repercolare. Umiditatea extractului nu mai mare de 30%. Se folosește la producerea aloholului.

Extractum Filicis maris aethereum – extract de ferigă. Se prepară din pulberea grosioară de rizomi de ferigă (*Dryopteris filix mas*). După datele lui L.S.Maiofis, în calitate de extragent pot fi folosiți dicloretanul și tetraclo-rura de carbon, care nu sînt inflamabile. Extractul se standardizează după conținutul de filicin – 25–28%. Extractul care conține mai mult filicin se diluează cu ulei de floarea-soarelui ori de vaselină sau cu un extract mai diluat. Remediul antihelmintic. Lista A, doza maximă pentru o administrare 8 g. Extractul întunecat nu se întrebuițează. Înainte de livrare el trebuie amestecat, deoarece straturile inferioare se îmbogățesc cu filicin.

Extractele uscate. În fig. 101 este demonstrată o schemă tip de producere a extractelor uscate. Extractul se prepară prin metoda repercolării sporite. În lucru se află (în poziția demonstrată pe schemă) percolatoarele I–V. Percolatorul VI se descarcă. Percolatoarele sînt înzestrate cu manta, ce dă posibilitate de a antrena extragentul direct din percolator, fără a reîncărca drogul. Extractul dens se usucă în uscătoria cu valțuri sub vid.

Dintre extractele uscate fac parte preparatele (de crușin, revent, rădăcină de lemn–dulce, imortelă), care se prepară fără a adăuga material de umplere. Fiind preparate din drog condiționat, extractele (cu umiditatea pînă la 5%) conțin permanent cantitatea necesară de substanțe active.

La extractul uscat de mătrăgună se adaugă diluanți (zahăr lactic, glucoză) cu scopul ca conținutul de alcaloizi să se afle într-o cantitate limită necesară, pentru a evita încălcarea dozelor farmaceutice. Farmacopeea limitează la drog numai cantitatea limită 0,3% de alcaloizi, însă în producție poate fi folosit pe larg un drog mai bogat în alcaloizi, ca rezultat extractul trebuie standardizat, deoarece conține substanțe biologice active.

Extractum Belladonnae siccum – extract uscat de mătrăgună. Mai înfil soluția extractivă se produce ca în cazul extractului dens. După filtrare, ex-

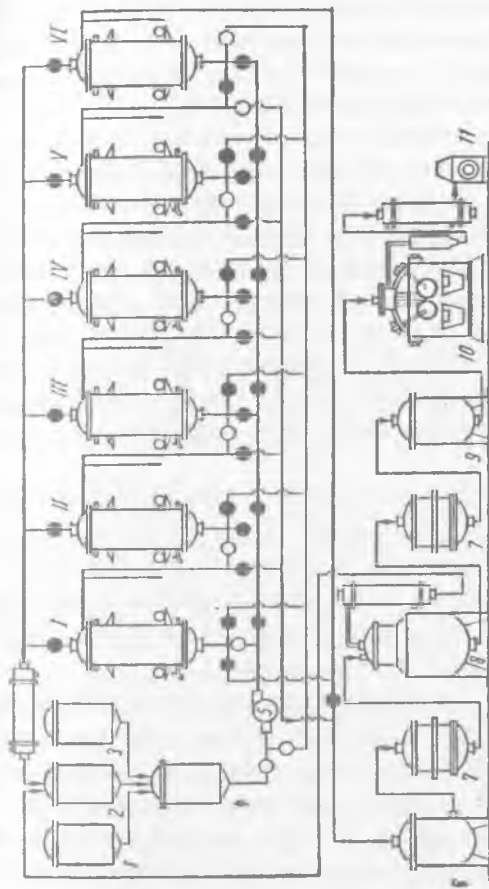


Fig. 101. Schema preparării extractelor uscate: 1 - rezervor pentru alcool etilic; 2 - rezervor pentru distilat; 3 - rezervor pentru apă; 4 - amestecător; 5 - pompă; 6, 9 - colectoare; 7 - filtre; 8 - aparat de antrenare sub vid; 10 - uscătorie cu doi cilindri sub vid și separator; 11 - pompă de aer umed; I-VI - percolatoare

tractul se cîntărește și se determină substanțele extractive (reziduul uscat) și cantitatea de alcaloizi din el. După concentrarea soluției extractive pînă la o consistență densă în aparatul cu vid, la ea se adaugă atîta dextrină încît conținutul de alcaloizi în extractul uscat să fie în limita 0,7–0,8%. Masa se amestecă pînă la consistența aluatului, se trece în uscătoria cu vid, unde se usucă complet. Extractul uscat se macină, se cerne prin sită fină și se determină din nou cantitatea de alcaloizi recalculați la hiosciamină – 0,7–0,8%. Lista B. Extractul uscat se întrebuițează în cantitate dublă față de cel dens. Pe etichetă trebuie să fie indicat "Extract de mătrăgună uscat 1 : 2".

Extractum Stryhni siccum – extract de nucă vomică. Se prepară din semințe de nucă vomică (*Strychnos Nux vomica*). Extractul preparat după schema generală prin percolare cu alcool de 70% se filtrează, alcoolul se antrenează și lichidul se concentrează în aparatul cu vid pînă la 20 părți de residuu. La reziduul obținut se adaugă 15 părți de apă, 20 părți de eter și se agită timp de o oră, apoi se lasă timp de 12 ore, după ce eterul se separă. Operația degresării se face de 2 ori. Într-o probă de extract se determină reziduul uscat și conținutul de alcaloizi după ce extractul se standardizează la 16% de alcaloizi. Amestecul se usucă deplin în uscătoria cu vid. Lista B. Întrebuițarea: remediu stimulator al sistemului nervos central și al musculaturii. Din extract se prepară tinctură.

Extractum Frangulae siccum – extract de crușîn. Se prepară prin percolare pe alcool 70% din scoarța de crușîn. Extracția lichidă, care conține 15–20% residuu dur, se concentrează în aparatul cu vid pînă la consistența densă, apoi se trece în uscătorul cu vid, unde în aceleași condiții se usucă deplin, după ce se macină în pulbere. Conținutul derivaților antracenului trebuie să fie nu mai puțin de 6%. Remediu purgativ.

Extractum Rhei siccum – extract de revert. Se prepară prin percolare pe alcool de 30% din rizomi și rădăcini de revert (*Rheum palmatum var. tanguticum*). Din extracția obținută se antrenează alcoolul, iar rămășița apoasă se concentrează în aparatul sub vid pînă la o consistență de extract dens, după ce se usucă complet în uscătoria cu vid. Extractul uscat se macină în pulbere. Conținut de derivați ai antracenei nu mai mare de 3%. Remediu purgativ.

Extractum Glycyrrhizae siccum – extract de rădăcină de lemn-dulce. Se prepară din extractul dens fiind uscat în uscătoria sub vid la temperatura 50–60°C, după ce masa uscată se transformă în pulbere. Conținutul acidului glicerizinic nu mai puțin de 17%. Se întrebuițează la fel ca și cel dens. Se prepară sirop și elixir pectoral.

Extractum Helichrysi siccum – extract de imortelă. Extractul lichid de imortelă (*Helichrysum arenarium*) se concentrează pînă la sirop dens, se

amestecă cu zahăr lactic, magneziu oxid și se usucă în uscătorie sub vid. La fiecare 50 p. de extract lichid se iau 33 p. de zahăr lactic și 17 p. magneziu oxid. Căpătăm o pulbere grosioară de culoare galbenă. Cantitativ se determină numai magneziul oxid.

Se întrebuințează în cazul colecistitei și al hepatitei.

11.3. EXTRACTE STANDARDIZATE

Extractele standardizate sînt o grupă deosebită de extracte, în mod special destinate pentru a fi folosite la prepararea soluțiilor extractive apoase (infuzii și decocturi). Datorită lor operațiile de preparare, care împreună cu răcirea și strecurarea ocupă circa 2 ore, se efectuează cu mult mai repede, deoarece se reduc la dizolvarea simplă a cantităților corespunzătoare de extracte în apă.

La prepararea extractelor standardizate în calitate de extragent se folosesc soluții hidroetanolicе de concentrație mică (20—40%). Faptul se lămurește prin necesitatea de a apropia aceste extracte după componența substanțelor extractive de soluțiile extractive apoase folosite în practica farmaceutică (infuzii și decocturi).

Extracte standardizate fluide (*Extracta fluida standartisata* 1 : 2). Extractele standardizate fluide prezintă extracții hidroalcoolice, care se deosebesc de cele fluide propriu-zise prin aceea, că ele se prepară în raportul 1 : 2. Aceasta înseamnă că 2 părți de extract corespund la o parte de produs vegetal. Preparînd infuzia sau decoctul din extracte standardizate fluide, în loc de cantitatea de produs prescrisă în rețetă se ia o cantitate dublă (după volum) care se diluează cu o cantitate corespunzătoare de apă.

Extractele standardizate fluide se prepară prin percolare. În prezent este răspîdită pe larg modificarea prevăzută pentru întreprinderi galenice medii. Vom urma procedeul pe exemplul extractului fluid de ruscuță de primăvară 1 : 2 (*Extractum Adonidis fluidum standartizatum* 1 : 2; fig. 102). Produsul vegetal fragmentat, în cantitate de 50 g, se încarcă egal în trei percolatoare. Percolatoarele comunică între ele prin țevi. În măsurător (4), instalat mai sus de baterie la 1,5 m, se toarnă 200 l de etanol de 25%. Mai întîi se umețează produsul în percolatorul 1 pînă se formează "oglină" și se macerează timp de două ore. Apoi extractul din percolatorul 1 se trece în percolatorul 2. Peste alte două ore extracția din percolatorul 2 se trece în percolatorul 3. Percolatorului 2 se umple cu soluția extractivă intermediară din percolatorul 1, care tot timpul se alimentează cu extragent curat. A doua zi din percolatorul 3 se

Alcool Apă Parte aeriană de
ruscuță fragmentată

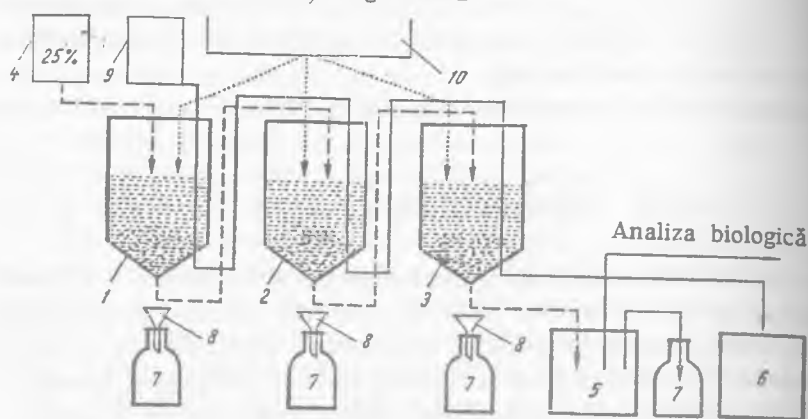


Fig. 102. Schema de producere a extractului standardizat fluid de ruscă de primăvară (1 : 2)

obține prima parte de extract finit, volumul căruia este egal cu cantitatea dublă de partea aeriană de ruscă de primăvară aflată în percolatorul 3.

Lichidul din percolatorul 1 se trece complet în percolatorul 2 și se exclude din baterie. Lichidul din percolatorul 2 în prealabil a fost scurs și trecut în percolatorul 3. După macerare timp de două ore din percolatorul 3 obținem a doua porțiune de extract.

Extractul din percolatorul 2 se scurge complet și se trece în percolatorul 3. Apoi se scurge a treia parte de extract. Toate porțiunile se culeg în sedimentator (5) și se lasă să sedimenteze timp de 24 ore. După standardizarea biologică (23–24 UAB în 1 ml) extractul se filtrează printr-un strat triplu de tifon, întins pe pîlnie, direct în recipientul de sticlă. Apa (pînă la 60 l) trecută consecutiv prin toate percolatoarele se scurge în sedimentator (6). După determinarea cantității de etanol se folosește din nou la prepararea aceluiași extract. Industria produce de asemenea și extractul fluid de odolean cu etanol de 40% (*Extractum Valerianae fluidum standartizatum 1 : 2*).

Extracte standardizate uscate (*Extracta sicca standartisata 1 : 1 și 1 : 2*).

Extractele standardizate uscate reprezintă extracte hidroalcoolice, care se deosebesc de extractele uscate propriu-zise prin conținutul substanțelor active: ori sînt echivalente lor în produsul vegetal inițial (1 : 1), ori ele sînt egale cu jumătate de cantitate (1 : 2). Deci, preparînd infuzie sau decoct din ex-

tracte uscate, în loc de cantitatea de produs prescrisă în rețetă se ia o cantitate echivalentă sau dublă (după masă) și se dizolvă în volum corespunzător de apă. Extractele standardizate se produc analogic celor uscate. Extragerea produsului se face, de obicei, prin repercolare (în cazul rădăcinilor de nalbă mare prin macerare), iar uscarea în uscătoria sub vid cu valțuri. Substanțele de umplere (dextrina, zahărul lactic sau amestecul lor) se adaugă cînd materialul uscat se macină. Se produc următoarele extracte standardizate:

Extractum Thermopsidis siccam standartisatum 1 : 1. Extractul uscat de linte lanceolată 1 : 1. Se prepară cu etanol de 25% din partea aeriană de linte lanceolată. Alcaloizi 1%. Expectorant.

Extractum Adonidis siccam standartisatum 1 : 1. Extract uscat de ruscă de primăvară 1 : 1. Etanol de 20%. 46–54 UAB în 1 g. Remediul cardiotonic.

Extractum Digitalis siccam standartisatum 1 : 1. Extract uscat de dițel 1 : 1. Etanol – 20%. 44–56 UAB în 1 g. Remediul cardiotonic.

Extractum Convallariae siccam standartisatum 1 : 2. Extract uscat de lăcrimioară 1 : 2. Etanol – 20%. 53–67 UAB în 1 g. Remediul cardiotonic.

Extractum Althaeae siccam standartisatum 1 : 1. Extract uscat de nalbă mare 1 : 1. Se macerează cu o cantitate de 10 ori mai mare de etanol de 25% timp de 10 ore la temperatura camerei prin amestecare. Extracția se toarnă în sedimentator, după sedimentare se trece prin filtru "ciupercă" în aparatul sub vid și se concentrează la temperatura de 50–60°C pînă la consistența extractului dens (aproximativ 50% de apă), care se usucă în uscătoria sub vid. Masa uscată se standardizează pînă la 24–28% de substanțe mucilaginoase.

11.3.1. Poliextractele

Poliextractele (extractele polifracționate) au fost propuse pentru prima dată de G.T.Kogan. Producerea lor se bazează pe concepția că de obicei preparatele galenice nu pot conține toate substanțele active din produs, deoarece un singur solvent nu poate extrage substanțe de origine diferită. Dacă produsul dat va fi extras consecutiv cu duferiți agenți atunci din fiecare fracție, după antrenarea extragentului, se vor obține substanțe solide, care după controlul chimic, farmacologic și clinic se pot amesteca. Astfel se obține un preparat care conține un complex de substanțe. Unind diferite fracții sau mărind cantitativ în amestec fracțiile mai active, se pot obține preparate mai eficiente.

La baza policextractelor stă ideea, că substanțe balast nu există. Sînt numai complexe de substanțe însoțitoare de o compoziție calitativă și cantitativă

diferită, care fiind studiate pot fi utilizate la crearea preparatelor galenice cu acțiune prelungită.

11.4. METODELE GENERALE DE ANALIZĂ, CONSERVAREA ȘI STANDARDIZAREA EXTRACTELOR

Indicele calitativ principal al extractelor este cantitatea necesară de substanțe active primită de FS X sau de MF (MFT) și determinată prin metode chimice (excepție – extractul fluid de păducel, determinat biologic).

Calitatea unor extracte lichide se stabilește pînă în prezent după suma substanțelor extractive. Ele se determină după mărimea reziduului uscat în urma antrenării a 5 ml de extract și uscarea timp de trei ore la 100–105°C.

În extractele lichide totdeauna se determină conținutul alcoolului.

În extractele dense și uscate se determină conținutul umidității (proba de 1 g, uscarea la masa constantă).

Toate extractele sînt analizate la conținutul metalelor grele: la 1 ml (cele lichide) sau 1 g de preparat (pentru cele dense și uscate). Metalele grele nu trebuie să depășească limita de 0,01%.

Păstrînd extractele timp îndelungat, trebuie de urmărit ca în extractele lichide să nu se formeze precipitate, cele dense să nu se usuce, iar cele uscate să nu se umecteze. Pentru aceasta se recurge la închiderea etanșă a recipientelor. Extractele higroscopice se ambalează în recipiente mici, cu gît larg, cu volumul de pînă la 100 g.

Precipitatele care cu timpul se depun pe fund la extractele lichide se filtrează și, dacă extractele după analiza cantitativă corespund cerințelor stabilite de monografiile corespunzătoare, se consideră bune pentru administrare.

Extractele uscate și dense se standardizează după conținutul substanțelor active și conținutul de umiditate. Cele ce conțin substanțe puternic active, fiind standardizate, se aduc la normă după conținutul substanțelor active sau unități de acțiune cu aditiv inert solubil (zahăr lactic, dextrină), sau cu un extract corespunzător ce conține o cantitate insuficientă de substanțe active.

Exemplu: S-au obținut 120 kg de extract de mătrăgună dens, cu conținutul de 2,20% alcaloizi și 80% reziduu uscat. De standardizat preparatul astfel încît conținutul de alcaloizi să fie 1,6% și reziduu prin evaporare 75%.

Rezolvare:

1. Cîți alcaloizi conțin 120 kg de extract dens nestandardizat?

100 2,20

120 x x = 2,64.

2. Cîte kg de extract de mătrăgună dens standard trebuie să se obțină din 2,64 kg de alcaloizi?

$$1,6 \dots\dots\dots 100$$

$$2,64 \dots\dots\dots x \quad x = 165 \text{ kg.}$$

3. Ce cantitate de reziduu prin evaporare conțin 120 kg de extract nestandard?

$$100 \dots\dots\dots 80$$

$$120 \dots\dots\dots x \quad x = 96 \text{ kg.}$$

4. Ce cantitate de reziduu prin evaporare trebuie să conțină 165 kg de extract standard?

$$100 \dots\dots\dots 75$$

$$165 \dots\dots\dots x \quad x = 123,75 \text{ kg.}$$

5. Ce cantitate de umplutură anhidră trebuie adăugată la extractul nestandard?

$$123,75 - 96 = 27,75 \text{ kg.}$$

6. Cantitatea totală de umplutură $165 - 120 = 45 \text{ kg.}$

7. Cantitatea de apă necesară de adăugat $45 - 27,75 = 17,25 \text{ kg.}$ Problema poate fi rezolvată și astfel. Cantitatea totală de umplutură ($x \text{ kg}$) pentru a obține extract dens standard poate fi calculată prin următoarea ecuație:

$$x = \frac{m \cdot a}{B} - m,$$

în care m – masa extractului dens nestandard cu conținut $a\%$ principii active;
 B – conținutul principiilor active ($B\%$) în extractul standard.

$$x = \frac{120 \cdot 2,20}{1,6} - 120 = 45 \text{ kg.}$$

Cantitatea de diluant anhidru ($x_1 \text{ kg}$) pentru obținerea extractului dens standard poate fi calculată prin ecuația:

$$x_1 = \frac{m (Z_0 a - Z_1 b)}{100 \cdot b},$$

în care m – masa extractului dens nestandard; Z_0 – procentul de masă al reziduiului prin evaporare în extractul standard; Z_1 – procentul de masă al reziduiului prin evaporare în extractul nestandard; b – procentul de masă al substanțelor active în extractul standard; a – procentul de masă al substanțelor active în extractul nestandard.

$$x_1 = \frac{120(75 \cdot 2,20 - 80 \cdot 1,6)}{100 \cdot 1,6} = 27,75 \text{ kg.}$$

Cantitatea de apă, necesară de adăugat la extract, dacă el s-a obținut cu o cantitate mai mare de reziduu prin evaporare, se determină prin diferența $x - x_1$; $45 - 27,75 = 12,25 \text{ kg.}$

În caz că s-a obținut extract dens cu o umiditate mai mare de 25%, extractul se evaporă pînă la normă.

Capitolul 12

ULEIURI MEDICINALE EXTRACTIVE

Uleiuri medicinale (*Olea Medicata*) se numesc extractele uleioase ale principiilor active din produse vegetale. Actualmente în practica medicală se utilizează extractele uleioase din partea aeriană de pojarnișă (*Extractum Hyperici oleosum*), fructe de măceș (*Extractum Rosae oleosum*), semințe de măceș (*Oleum Rosae*), fructe de cătină (*Oleum Hippophaeae*).

Extragerea principiilor active se efectuează prin metoda de macerare cu ulei vegetal sau mineral încălzit la 60–70°C, cît și prin metoda de extracție în contracurent cu etanol de 70% sau alți solvenți organici.

Extractul uleios de pojarnișă se obține prin macerare cu o cantitate de ulei vegetal sau mineral de 10 ori mai mare și încălzirea de 3 ore la baia de apă clocotită. După aceasta uleiul se colectează, iar reziduul se stoarce sub presă. Soluția extractivă uleioasă se filtrează și în ea se determină conținutul derivaților antracenului.

Extractul uleios de măceș (Carotolinum) se obține din borhotul uscat ca deșeu rezultat la prepararea vitaminelor C și P. Borhotul uscat din miezul fructelor de măceș, eliberat de semințe, se macerează cu ulei de floarea-soarelui sau soia la temperatura de 60–70°C. Extractul obținut se filtrează. Extracția materiei prime poate fi efectuată și în contracurent cu solvenți organici (dicloretan sau metilen clorid). Extragentul se evaporă din soluția extractivă, iar reziduul se dizolvă în ulei vegetal. În preparat se standardizează conținutul de carotenoide (1,2 g/l). Indicele de aciditate să nu fie mai mare de 3,5. Se utilizează la tratarea ulcerelor trofice, eczeme, schimbări atrofice ale mucoaselor.

Uleiul de măceș se obține din semințe, extracția cărora se face cu solvenți organici prin metoda circulară în aparatul "Sokslet". Solventul se

iniatură prin evaporare sub vid. Se determină conținutul de $\mathcal{L}$ - și β -tocoferoli (0,4 g/l) și carotenoide (0,5 g/l). Indicele de aciditate - nu mai mare de 5,5. Se utilizează la tratarea decubitusului, ulcerelor trofice în dermatologie, dermatozelor.

Uleiul de cătină poate fi obținut prin două metode. Prima metodă se efectuează conform regulamentului tehnologic al uzinei de vitamine din Biisk. Ca materie primă servește borhotul uscat - deșeu rezultat la prepararea sucului din fructele proaspete de cătină. În calitate de extragent se folosește uleiul de floarea-soarelui. Procesul tehnologic este alcătuit din următoarele etape: obținerea sucului și purificarea lui; uscarea borhotului și a pulpei; extracția borhotului uscat cu ulei de floarea-soarelui; prepararea uleiului de cătină și standardizarea lui. Sucul de cătină se obține în urma strivirii fructelor proaspete (fără a sfărâma semințele) la concasor. Sucul obținut se colectează, mai departe se trece la etapa de purificare, iar reziduul rămas se încarcă în saci din belting, care este supus centrifugării. Randamentul sucului constituie circa 70%. În urma purificării sucului prin sedimentare se obține o pulpă densă, care este supusă separării de suc în separatoare. Precipitatul obținut se adaugă la borhotul nativ care se usucă în uscătorii speciale cu bandă rulantă pînă la umiditatea reziduală de 3-7%. Extracția borhotului uscat se efectuează prin metoda în contracurent în bateria de extractoare, dotate cu cămașă de vaporii. Borhotul uscat în saci din belting este pus în extractoarele prealabil încălzite. În primul extractor se introduce ulei de floarea-soarelui încălzit la temperatura de 60-65°C și se macerează timp de 1,5 ore. După aceasta se încarcă cu borhot difuzorul II în care se trece uleiul din difuzorul I, iar în primul se aduce ulei proaspăt ș. a. m. d. Produsul finit se obține din ultimul extractor, iar primul extractor este deconectat. Extractul uleios din primul extractor numit "ulei terminal" se colectează, reziduul epuizat se scoate și se încarcă cu o nouă porțiune de borhot uscat la care se aduce ulei extractiv din ultimul difuzor, iar uleiul proaspăt se toarnă în extractorul II. Următoarea porțiune de produs finit, numit "ulei difuzional", se obține din primul extractor ș. a. m. d. De fiecare dată cantitatea de produs finit trebuie să corespundă cantității de borhot uscat. Uleiurile extractive se întrunesc și se standardizează la conținutul de caroten și carotenoide, care trebuie să fie nu mai mic de 0,18%, tocoferoli - nu mai puțin de 0,11%. Indicele de aciditate (conținutul de acizi grași liberi) nu trebuie să fie mai mare de 14,5. Dacă uleiul de cătină nu corespunde cerințelor la conținutul de principii active, atunci el se aduce la standard prin cupajare cu ulei terminal. După aceasta uleiul se purifică prin filtrare.

Însă metoda descrisă de preparare se caracterizează printr-un randament de ulei de cătină numai de 80-85% și conținutul de caroten 78-88%. În afară

de aceasta, el nu prezintă ulei natural de fructe de cătină, ci conține pînă la 30% ulei de floarea-soarelui.

O altă metodă mai productivă este metoda propusă de L.O. Șnaidman și colaboratorii săi, care permite a ridica randamentul uleiului la 95% și conținutul carotenului – 96%. Prelucrarea fructelor de cătină este efectuată cu utilizarea de solvenți organici (metilen clorid), iar uleiul poate fi obținut afit din borhot uscat al miezului de fructe fără semințe, cît și separat din semințe. Reproducem această schemă tehnologică care este prezentată în fig. 103.

Borhotul rezultat la obținerea sucului din fructele proaspete de cătină, în prealabil uscat și mărunțit, se aduce la separator (1), unde are loc separarea semințelor de pulpă. După separare semințele se adună în colectorul 2, iar pulpa – în colectorul 3. Mai departe, pulpa miezului de fructe se transportează în concasor (5) (vezi fig. 103 schema I) pentru măcinare în pulbere, care se acumulează în colectorul 4, apoi se aduce la aparatul de extracție (7) conectat la refrigerentul–condensator cu colector (8) și vaporizator (9). Extragerea se face cu o cantitate de metilen clorid de 4–5 ori mai mare la temperatura de 40°C. În vaporizator se evaporă solventul din extracție, iar mai departe uleiul rămas în vaporizator se trece la aparatul sub vid (10) unde în mediul carbonului dioxid cu adaosul unei cantități mici de apă se antrenează resturile de metilen clorid. Din aparatul sub vid uleiul de cătină se scurge în colectorul 11, de unde se trece mai departe la divizare și ambalare. Din șrotul epuizat în extractor (7) se antrenează solventul. Șrotul uscat se trece în colectorul 6, de unde mai departe este folosit la prepararea concentratului de vitamină P.

Uleiul din semințe de cătină se obține conform schemei II din fig. 103. Semințele măcinate în concasor (20) se îndreaptă în colectorul 21, iar mai departe în extractorul 15 conectat la refrigerentul–condensator (13) cu colector (16) și vaporizator (18). Extracția se face la temperatura de 40°C cu metilen clorid, care se aduce din rezervor (12). Lichidul extractiv din extractor (15) se trece în vaporizator (18) din care se înlătură extragentul. Apoi uleiul din vaporizator se aduce la aparatul cu vid (14) pentru a evapora resturile de metilen clorid care se efectuează în prezența carbonului dioxid și a unei cantități mici de apă. Produsul finit se trece în colectorul 17, iar de aici – la divizare și ambalare. Șrotul din semințe epuizat și eliberat de solvent se trece în colectorul 19.

Uleiul de cătină este utilizat pe larg în practica medicală afit extern, cît și intern. Extern este utilizat în tratamentul afecțiunilor radiației asupra pielii și mucoaselor, în colpите, endocervicite, eroziuni ale colului uterin; intern – la ulcer gastric și afecțiuni ale tractului gastrointestinal.

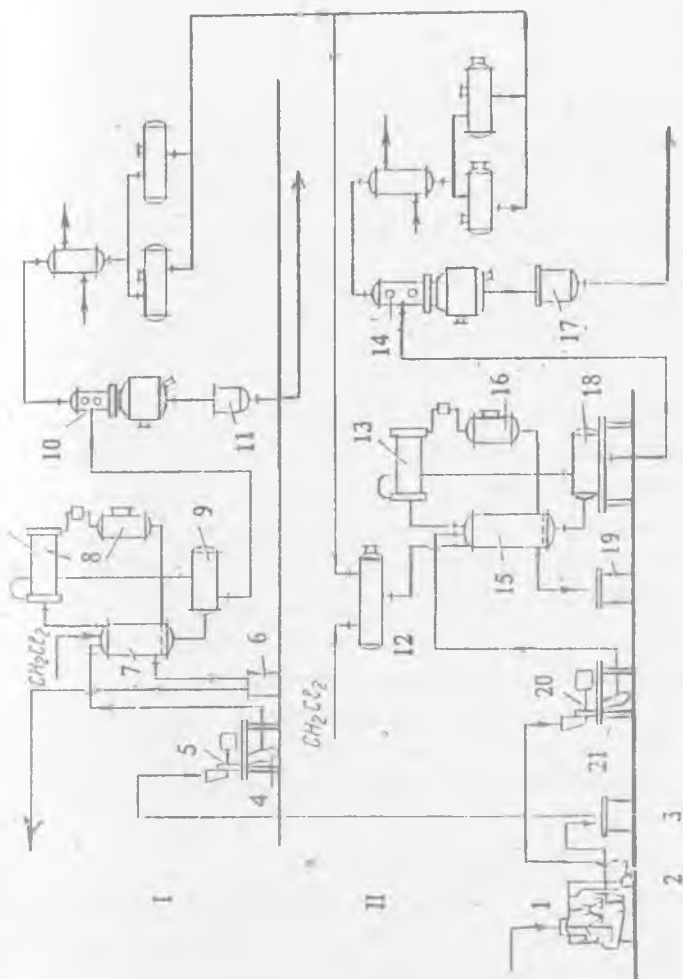


Fig. 103. Schema tehnologică de obținere a uleiului de cătină: I — din pulpa uscată a miezului de fructe; II — din semințe. Lămurire în text

PREPARATE EXTRACTIVE MAXIMAL PURIFICATE (neogalenice)

Preparatele extractive maximal purificate prezintă preparate fitoterapice cu conținut de principii active ale produsului vegetal în stare nativă, maximal purificate de substanțe balast (rășini, pectine, albumine, tanide, amidon etc.).

Purificarea maximală permite a obține preparate stabile, a înlătura acțiunea nocivă a substanțelor balast asupra organismului, a utiliza aceste preparate și parenteral. În comparație cu preparatele extractive obișnuite, cele maximal purificate sînt standardizate la conținutul de principii active care se face pe cale chimică sau biologică.

Procesul tehnologic de obținere a acestor preparate este alcătuit din următoarele etape: extragerea principiilor active din produsul vegetal, purificarea extracției, standardizarea, prepararea formelor medicamentoase.

Un rol deosebit îl are selectarea extragentului care trebuie să extragă maximal principiile active scontate și minimal cele de balast. De aceea deseori se recurge la utilizarea amestecului de solvenți care să dizolve și să desorbe bine principiile active. Alături de etanol și apă, ca solvenți se folosesc pe larg soluțiile apoase de acizi, săruri, amestec de etanol cu cloroform etc.

Este importantă și selectarea adecvată a metodei de preparare a soluției extractive. Cel mai des sînt folosite metodele de extracție în contracurent, macerare cu circularea extragentului sau cu amestecare mecanică, extracția circulară ș. a.

Metodele de purificare a soluției extractive

Purificarea soluției extractive de substanțe balast este etapa cheie a procesului de preparare a medicamentelor extractive maximal purificate. Selectarea metodei este strict individuală și depinde de proprietățile fizico-chimice ale principiilor active, cantitatea și particularitățile substanțelor balast.

Mai frecvent sînt utilizate metodele bazate pe sedimentarea fracționată și selectivă a principiilor active sau a substanțelor balast, extracția în sistemul lichid-lichid, adsorbția și schimbul de ioni.

13.1. SEDIMENTAREA SELECTIVĂ A PRINCIPILOR ACTIVE SAU A SUBSTANȚELOR BALAST

Sedimentarea substanțelor balast poate fi efectuată la încălzire în urma denaturării albuminelor, schimbului de solvenți (etanol 50%<), salifierii ș. a.

Denaturarea. Aproape în toate extracțiile vegetale se află albumine. Aceste substanțe organice compuse sînt foarte sensibile la acțiunea diverșilor factori externi (încălzire, raze UV, ultrasunet etc.). Sub acțiunea acestor factori albuminele coagulează, formînd precipitate. Acest proces se numește denaturarea albuminelor. Procesul denaturării este ireversibil. Proprietatea dată se utilizează pentru purificarea extractelor vegetale de albumine. Dacă extractul va fi fiert, atunci albuminele denaturate cad în precipitat, care se separă prin filtrare. Prin fierbere se separă numai albuminele.

Purificarea cu etanol. Mecanismul purificării cu alcool este analogic celui de salifiere. Alcoolul se adaugă la extractele bogate în biopolimeri, și ultimele cad în precipitat. Alcoolul este un deshidratant puternic, fiind adăugat la soluțiile apoase de biopolimeri, desprinde de la moleculele lor membrana hidratată protectoare și astfel el însuși se hidratează. Purificarea cu alcool este răspîndită pe larg la producerea preparatelor extractive. Efectul purificării parțiale are loc deja în procesul extracției produsului, dacă în calitate de extragent se folosește alcool de concentrația 70% și mai sus.

Salifierea. Salifierea se bazează pe principiul că sub acțiunea cantităților însemnate de soluții saturate de electroliți substanțele macromoleculare (albuminele, gumele, mucilagiile, pectinele) cad din extract în formă de precipitat. Aceasta are loc datorită faptului că, adăugînd soluția de electrolit, ionii electrolitului se hidratează, deshidratînd astfel molecula biopolimerului. Dispare stratul hidrat protector al moleculei biopolimerului. Salifierea se folosește pe larg pentru rafinarea preparatelor vegetale de natură albuminoasă, bunăoară pepsina. Termenul "salifiere" a provenit de la procedeul sedimentării albuminelor prin adăugarea la soluțiile lor de natriu clorid. Trebuie de avut în vedere, că diferite săruri au diverse proprietăți de salifiere, care se explică prin proprietatea de hidratare a anionilor și a cationilor. Proprietatea de salifiere a electroliților, în mare măsură, depinde de anioni. Anionii după gradul lor de salifiere se aranjează în următorul rînd liotrop:



Pentru cationi există de asemenea un astfel de rînd:



Proprietatea cea mai mare de salifiere o are Li_2SO_4 , însă, de obicei, în acest scop se folosește NaCl , deoarece e mai ieftin.

13.2. EXTRAȚIA LICHID-LICHID

Extracția lichid-lichid este larg răspândită la purificarea preparatelor maximal purificate și la prepararea substanțelor de proveniență naturală pure. La baza extracției lichid-lichid stă trecerea substanței dintr-o soluție (lichid) în alta, nemiscibilă cu prima. Efectuând extracția lichid-lichid, avem în funcție totdeauna două faze. Trecerea substanței dintr-o fază în cealaltă se bazează pe legea transferării maselor, solubilității și echilibrului dintre faze. La începutul procesului extracției lichid-lichid, avem un lichid cu o concentrație mai mare de substanță extractivă. Amestecându-l cu un alt lichid nemiscibil, are loc trecerea substanței în altă fază. Eficacitatea trecerii se determină prin

coeficientul de partaj $K = \frac{P_{S_1}}{P_{S_2}}$, care arată raportul conținutului de substanță

în ambele faze, când sistemul este în echilibru. Coeficientul de repartizare, în primul rând, este funcția solubilității substanței în fiecare fază. Dacă substanța se dizolvă foarte bine în faza B, iar în faza A – mai greu, atunci o cantitate mai mare de substanță va trece în faza B. Dacă $P_{S_2} > P_{S_1}$, atunci $K < 1$; dacă $P_{S_2} < P_{S_1}$, atunci $K > 1$; dacă $P_{S_1} = P_{S_2}$, atunci și $K = 1$.

În procesul extracției lichid-lichid totdeauna apare un sistem triplu: faza A, faza B și substanța extractivă. Recalculul sistemelor triple este compus. El de obicei se efectuează cu ajutorul diagramelor triunghiulare (fig. 104). În această diagramă componentele sistemului triplu A, B și C sînt prezentate prin punctele, aflate la vîrfurile triunghiului, iar lungimea fiecărei laturi a triunghiului este egală cu 100%. Componenta amestecului triplu este determinată prin punctul M, aflat în interiorul triunghiului. Punctele aflate pe laturile triunghiului exprimă componența amestecurilor binare. Componenta amestecului triplu se determină prin lungimea segmentelor, duse paralel laturilor triunghiului pînă la intersecția cu ele. Astfel, punctul M caracterizează un amestec triplu, alcătuit din 35% ale componentului A, 25% ale componentului B și 40% ale componentului C.

Cu ajutorul diagramelor triunghiulare se poate determina componența amestecurilor triple, cînd are loc schimbarea în el a unui sau altui component.

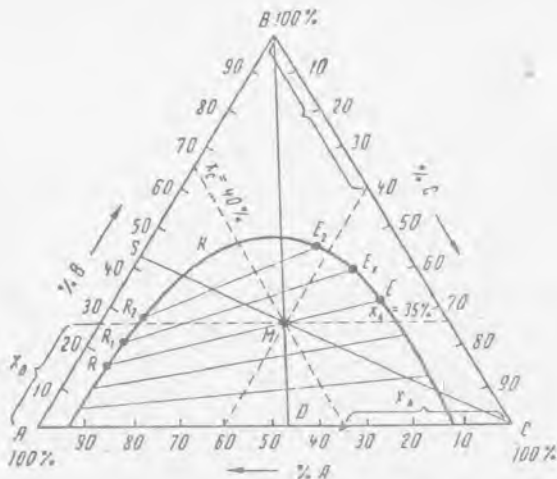


Fig. 104. Diagrama triunghiulară pentru calculul sistemului triplu. Lămurire în text

Așa, dacă în amestecul corespunzător punctului M, se va mări conținutul componentului B, apoi pe măsură ce el va crește, componența soluțiilor obținute se va oglindi pe diagramă prin punctele aflate pe dreapta MB și tot mai aproape de vârful B al triunghiului, cu cât mai bogat va deveni amestecul cu componentul B. Dacă însă vom extrage din amestec componentul B, atunci componenței sale vor corespunde punctele aflate pe dreapta MD și cu atât mai aproape de latura AC a triunghiului, cu cât componentul B va fi mai puțin în amestec. În amestecurile tuturor componentelor, care corespund punctelor, aflate pe dreapta BD, la schimbarea conținutului componentului B, raportul cantităților celor două componente A și C va rămâne neschimbat.

Fie că vârful A al triunghiului corespunde solventului inițial, vârful B – substanței ce se reartizează, vârful C – extragentului. Vom însemna prin S punctul pe latura AB a triunghiului – componența amestecului inițial binar. În procesul extracției amestecul inițial mai întâi se amestecă cu extragentul. Procesul deplasării se exprimă prin CS, totodată poziția punctului M, care corespunde componenței amestecului, depinde de raportul cantităților componentelor A și B în amestec și se determină prin proporția:

$$\frac{g_A + g_B}{g_C} = \frac{CM}{MS}.$$

În relația dată g_A , g_B , g_C – cantitățile componentelor A, B, C în amestec, iar CM și MS – lungimile segmentelor dreptei CS.

Amestecul obținut se stratifică în două faze: în extractul E – soluția bogată cu componentul ce se repartizează B, și în rafinat R – care reprezintă soluția sărăcită de componentul B, însă componenta extractului și a rafinatului se află în echilibru. Linia care unește punctele de echilibru ale compuşilor extractului și rafinatului se numește coarda echilibrului.

Inclinația coardelor echilibrului se determină prin valoarea coeficientului de repartizare K_r astfel încît pentru procesul, prezentat în fig. 104, $K_r > 1$. Cînd $K_r < 1$, coardele echilibrului sînt înclinate în direcția opusă, cînd $K_r = 1$, coardele vor fi paralele laturii AC a triunghiului.

Dacă conținutul componentului B în amestec se va schimba, cantitățile echilibrate ale rafinatului și ale extractului se vor afla la capetele altor coarde de echilibru. Astfel, adăugînd componentul B în amestecul exprimat prin M, componentele rafinatului și ale extractului se vor deplasa spre capetele coardelor R_1E_1 ; R_2E_2 ș. a. m. d. Adăugînd încă o porție nouă a componentului B, suprafața de respingere dintre faze dispare și sistemul devine omogen. Astfel coarda echilibrului se transformă într-un punct K, care se numește critic.

Atitudinea coardelor se determină practic. Capetele coardelor se unesc prin așa-zisa curbă bimodală. Suprafața mărginită de această curbă corespunde sistemelor bifazice (respinse) și este sfera de lucru al triunghiului diagramei. Suprafața diagramei, aflate în afara acestei curbe, corespunde sistemului omogen și de aceea pentru calcularea proceselor extracției nu e valabilă.

Extracția lichid-lichid poate avea loc treptat și continuu. Cea treptată poate fi deosebită ca avînd o treaptă – cînd extracția are loc într-un singur aparat, extracția multiplă – cînd are loc în cîteva aparate. Ultima poate fi directă și indirectă.

Utilajul pentru extracția lichid-lichid poate lucra pe principiul utilizării forței de gravitație și al amestecării mecanice. În aparatele ce funcționează pe baza forței de gravitație se folosește diferența greutateilor specifice ale solvenților diferitelor faze. Pe principiul forței de gravitație lucrează diferite coloane suprapuse, care pot fi cu discuri perforate, de tipul rafturilor, pulverizante și de alte construcții. Dintre aparatele cu malaxoare mecanice se utilizează coloanele cu malaxoare și extractoarele centripete, care folosesc forța centripetă pentru amestecarea și separarea fazelor.

Extractoarele cu acțiune prin nebulizare prezintă o coloană goală, umplută cu unul dintre lichide – faza continuă (compactă). În fig. 105 este demonstrat un extractor, în care faza continuă este un lichid greu. Pentru a reda o suprafață de contact mare a fazelor un alt lichid se nebulizează printr-un disc perforat în faza continuă. La un nivel dat picăturile fazei dispersate

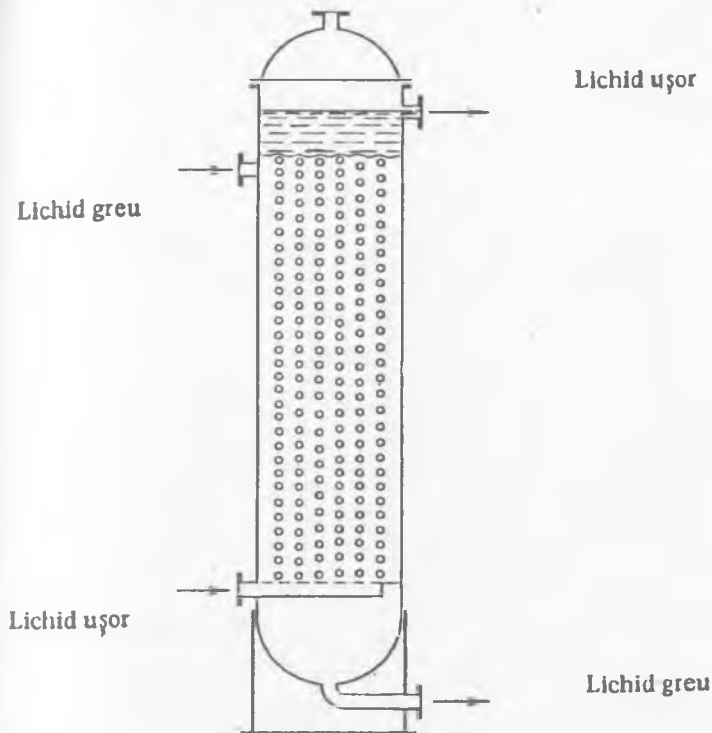


Fig. 105. Extractor prin nebulizare

coalizează și formează un strat, separat de faza continuă prin suprafața de separare. Partea superioară și cea inferioară a coloanei de extracție este lărgită, ceea ce duce la o separare mai aptă a fazelor.

Extractorul în coloana cu talere perforate este alcătuit din coloana despărțită de talere perforate în secții (fig. 106). Extractorul se umple cu lichid greu (faza continuă) care trece de pe un taler pe altul prin țevi de scurgere. Faza dispersată (lichidul ușor) care se introduce în contracurent trece prin ochiurile talerelor care scindează în fire subțiri și mai departe în picături. Picăturile sub acțiunea forței de ridicare se mișcă în faza continuă, care apoi se întrunesc sub talerul de mai sus și, trecând prin ochiurile acestuia, din nou scindează în picături ș. a. m. d.

Extractorul rotor cu discuri în coloană (fig. 107) prezintă o coloană care este despărțită în secții prin separatoare sub formă de inele fixate de pereți.

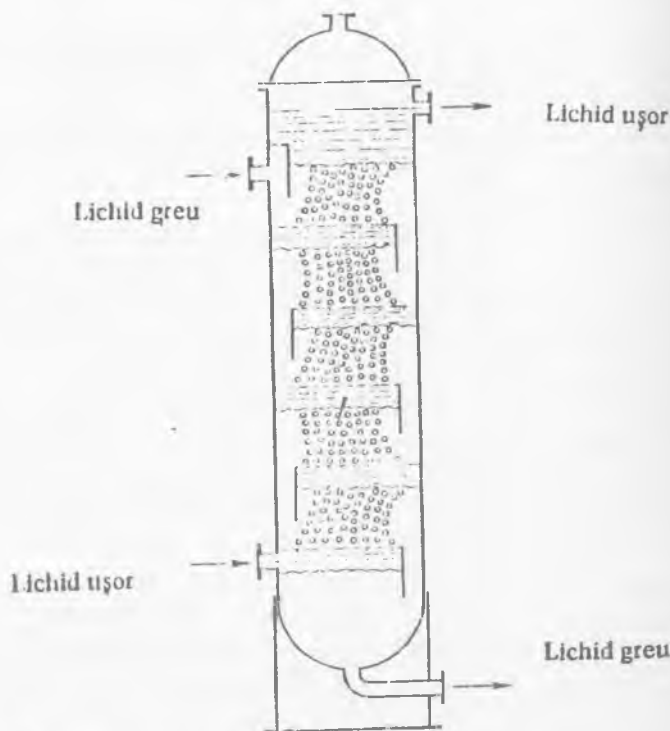


Fig. 106. Schema extractorului în coloană cu talere perforate (site)

Pe axul coloanei se rotește un rotor pe care sînt montate discuri plate, așezate simetric față de inele. Una din faze (lichid ușor) se dispersează și se amestecă cu faza de lichid greu, care se repartizează continuu în secțiunile coloanei datorită discurilor rotitoare. Separarea fazelor are loc în partea de sus și cea de jos ale extractorului.

Extractorul cu amestecare-decantare în coloană (fig. 108) se deosebește de extractorul rotor cu discuri prin construcția dispozitivului de amestecare. În locul discurilor plate pe ax sînt fixate agitatoare sub formă de palete. Astfel apar secții de amestecare și decantare care se repartizează succesiv. Secțiunile de decantare sînt umplute cu plase sau cu ajutaje.

Extractoare centripete. Mai frecvent se întrebuițează extractorul centripet, demonstrat în fig. 109. Corpul aparatului reprezintă o tobă cilindrică 1, care se rotește pe un ax orizontal 2 (1 500–5 000 rot./min.). În interior toba este separată de un perete perforat în formă de serpentină 3 în canale drept-

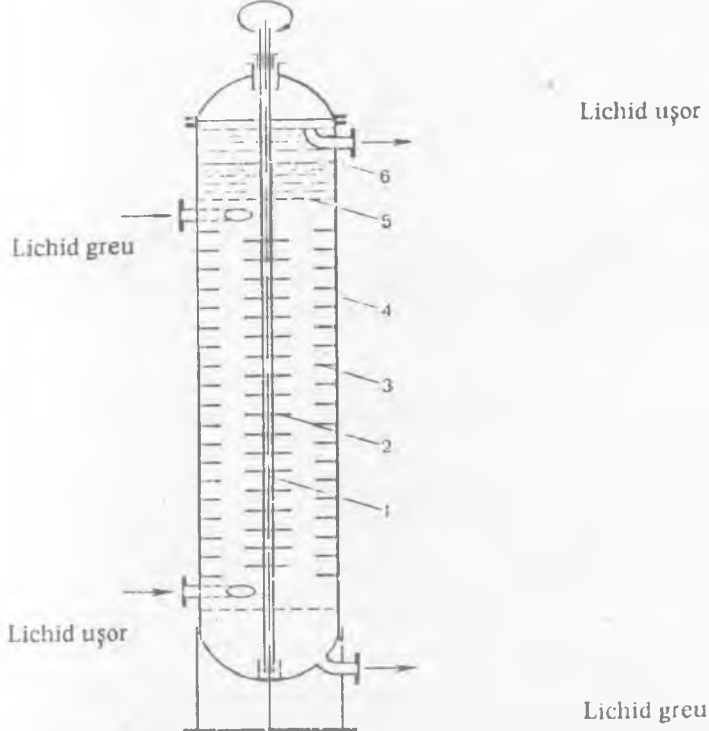


Fig. 107. Schema extractorului rotor cu discuri în coloană

unghiulare 4. Fazele lichide de contact se alimentează cu niște pompe prin ax înzestrat cu niște canale speciale. Lichidul greu se împinge spre periferia tobei. În toabă lichidele se mișcă în contracurenți amestecându-se des, mai ales, trecînd prin orificiile peretelui, și se separă sub acțiunea forțelor centripete. Rafinatul și extractul se înlătură de asemenea prin canalele speciale ale axului. Aceste extractoare sînt foarte rentabile.

Adsorbția este procesul de sorbție a unui sau mai multor componente din amestecul de gaze sau soluție de către substanța solidă numită adsorbent.

Extractul se trece prin coloana cu adsorbent. Impuritățile macromoleculare se depun de obicei în partea superioară a coicanei pe adsorbent. Deoarece ele puternic impurifică adsorbentul, se separă încă pînă la adsorbție cu ajutorul alcoolului concentrat sau prin alte metode de purificare. Apoi pe adsorbent se adsorb ori substanțele active, ori impuritățile; iar restul trece prin coloană cu curentul solventului. Mai departe, în caz de nevoie, substan-

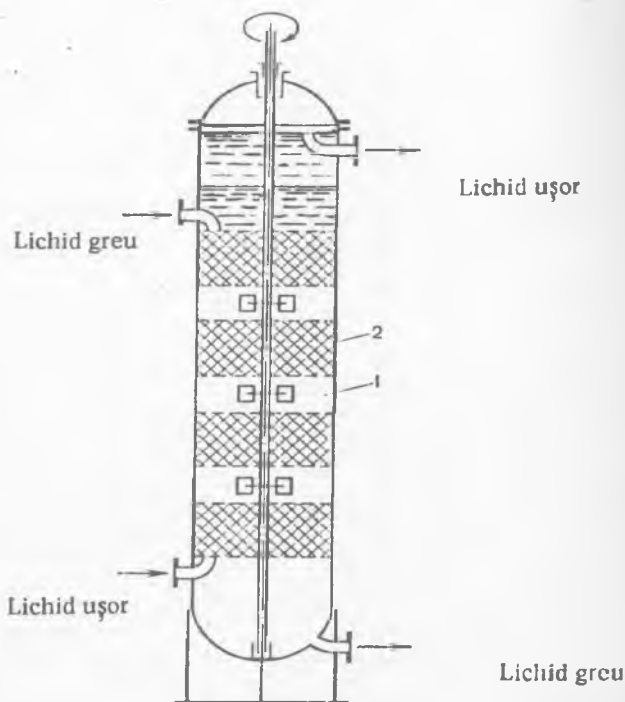


Fig. 108. Schema extractorului cu amestecare—decantare în coloană: 1 — amestecător; 2 — decantator

țele active se desorb prin spălare cu alt solvent, obținând astfel soluție de substanțe purificate.

Adsorbentul are proprietatea de adsorbție limitată, de aceea procedeul de adsorbție are loc pînă la saturația lui.

Procesul adsorbției este însoțit de eliminare de căldură (mai ales), de aceea scăderea temperaturii este favorabilă pentru sorbție, iar ridicarea temperaturii — pentru procesul contrar (opus) — desorbție.

Adsorbția are loc ca rezultat al interacțiunii forțelor intermoleculare de atracție în adsorbenți nepolari și forțele de interacțiune electrică în adsorbenți polari. Bunăoară, adsorbția pe cărbunele activat se lămurește prin forțele intermoleculare, iar pe silicagel — mai mult se referă la atracția electrică. De obicei, substanța se adsorbe pe adsorbent într-un strat subțire monomolecular și e natural, cantitatea ei depinde de suprafața adsorbentului. Forța mo-

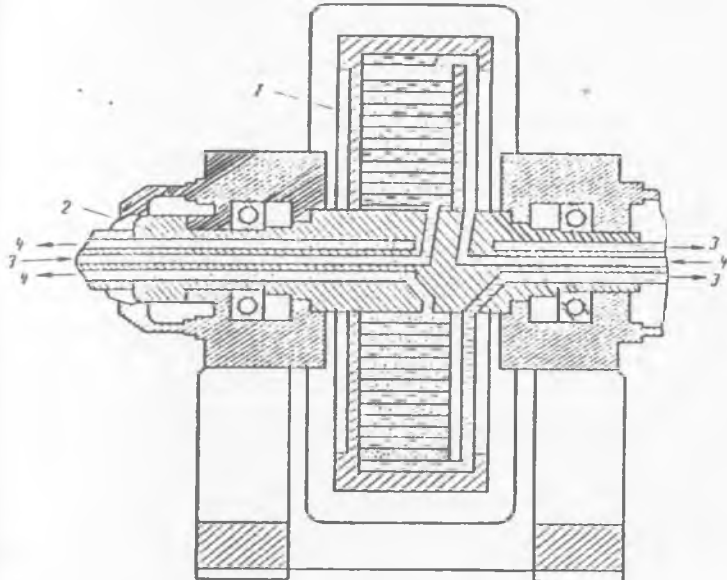


Fig. 109. Extractor centripet: 1 – tobă; 2 – ax; 3 – lichid greu; 4 – lichid ușor

trice a procesului de adsorbție este diferența dintre concentrația substanței ce se adsoarbe și concentrația sa în soluție. Cu cât e mai mare concentrația, cu atât mai activ are loc procesul de adsorbție.

Cantitatea de substanță adsorbită se află din ecuația de transfer al mase-
lor:

$$dm_S = -B(P_{S_1} - P_{S_2}) ds d\tau,$$

unde B – coeficientul de transfer al maselor de adsorbție; $(P_{S_1} - P_{S_2})$ – forța motrice (diferența de concentrații); ds – suprafața, m^2 , τ – timpul, s ; dm_S – masa de substanță transferată.

Adsorbenții. În calitate de adsorbenți pot fi substanțele fine disperse cu suprafețe externe (neporoase) sau interne (poroase), pe care are loc adsorbția substanțelor din gaze sau solvenți. Adsorbenții se împart în două grupe: a) neporoși, de exemplu, funinginea, pulberea fin triturată, de tipul argilei; b) poroși, de exemplu, silicagelul, cărbunele activat, unele argile, pământul de infuzorii (pământel).

Dintre adsorbenți o răspîndire largă are cărbunele activat. El este obținut, de obicei, din cărbunele de lemn prin activare la $800-1000^\circ C$. Astfel

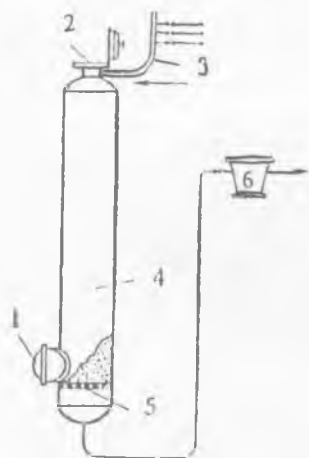
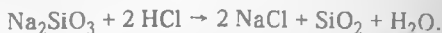


Fig. 110. Adsorber cu acțiune periodică. Lămurire în text

rășinile și produsele arderii incomplete, care se aflau în porii inițiali ai cărbunelui, ard sau se volatilizează parțial, ca rezultat formându-se o mulțime de pori. Suprafața specifică a cărbunelui activat atinge 1000 m^2 , iar diametrul microporilor de la 3 nm în sus.

Cărbunele este adsorbent hidrofob, de aceea aproape că nu adsoarbe apa. El este utilizat pentru rafinarea extractelor, ușor adsoarbe pe suprafața lui substanțe puțin hidrofile de tipul pigmentilor ș. a.

În afară de cărbunele activat, pentru adsorbție se utilizează silicagelul, care se obține din silicat de natriu:



Precipitatul de siliciu oxid se triturează și se căleşte. Prin călire se formează un număr mare de pori. Deoarece silicagelul este hidrofil, rareori este utilizat pentru sorbția din soluții apoase; el adsoarbe moleculele de apă și de aceea se folosește la adsorbția din solvenții hidrofobi – cloroform, eter, pe care silicagelul nu-i adsoarbe. Se utilizează pe larg de asemenea și aluminiul oxid care se obține din sărurile de aluminiu prelucrate cu alcaline.

În unele cazuri se folosesc diferite argile (de exemplu, bentonita).

Aparate pentru adsorbție. Se deosebesc adsorberi cu acțiune continuă și periodică.

Adsorberul cel mai simplu cu acțiune periodică este coloana cu adsorbent (fig. 110). Acest adsorber reprezintă un cilindru vertical (3) cu înălțimea de $6\text{--}10 \text{ m}$ și diametrul $0,6\text{--}1,2 \text{ m}$. Adsorberul se încarcă în coloană prin gura de umplere (2) cu capac. Pentru descărcare este o gură de acces (1). Cărbunele se toarnă pe grătar (5), pe care este instalată sita metalică și materialul filtrant. Soluția ce se filtrează se alimentează prin țevă (3), la care sînt unite ștuțuri cu robinet. Prin aceste ștuțuri se alimentează soluții de diferite culori. Pe măsură ce suprafața cărbunelui se colorează, în coloană se alimentează soluții colorate mai intens. Aceasta permite de utilizat mai deplin proprietatea de adsorbție a cărbunelui. Soluția decolorată, prin țevă se îndreaptă în filtrul de control din țesut (6), în care se separă particulele de cărbune antrenate. Productivitatea unui astfel de adsorber este de $2\text{--}4 \text{ l/min. la } 1 \text{ t de cărbune}$.

Adsorberul simplu cu acțiune continuă este o baterie din câteva coloane. Soluția trece prin primul adsorber, se rafinează de impurități sau, invers, cedează adsorbentului substanțele active.

Cum numai prin coloană începe a trece extractul colorat sau cel cu substanțe colorate, se cuplează altă coloană. Extractul clar se sedimentează, iar în prima coloană ori se schimbă adsorbentul, ori el se spală și se desoarbe.

În ultimul timp pentru adsorbție se utilizează aparate, care lucrează pe principiul patului fluidizat. Adsorbția în astfel de aparate se efectuează în stare de "fierbere" sub acțiunea soluției alimentate din interior.

Schimbul de ioni. Schimbul de ioni se bazează pe reacția de schimb a ionilor sorbentului solid și a substanței dizolvate în solvent. Cunoaștem două tipuri de sorbenți cu schimbători de ioni: anionit – care schimbă anionii, și cationit – care schimbă cationii.

Trecînd extracția vegetală prin ionit, substanțele active se pot adsorbi pe ionit, iar balastul va trece liber prin el. Apoi se spală cu soluții acide și alcaline substanțele active de pe ionit. Prin schimbare de ioni se pot purifica acizi și baze organice și anorganice. La fel are loc și demineralizarea apei.

13.3. EXEMPLE DE PREPARATE EXTRACTIVE MAXIMAL PURIFICATE

Multe preparate maximal purificate în prezent sînt oficinale și sînt incluse în farmacopeea de stat. În afară de ele industria produce un șir de preparate noi care sînt descrise de MFT. Majoritatea preparatelor maximal purificate se produc din produse vegetale ce conțin heterozide cardiotonice (ruscuța de primăvară, lăcrămioara, degețelul). Unele preparate maximal purificate se obțin și din produse vegetale cu conținut de alcaloizi, flavonoide, poliholozide și alte principii active.

Preparatele din ruscuța de primăvară (*Adonis vernalis*). Adonizida (*Adonisidum*). Acest preparat a fost propus de F.D.Ziliberg. Extracția se face în aparatul de tipul Sokslet. În calitate de extragent se folosește amestecul, alcătuit din 95 de părți volum cloroform și 5 părți volum etanol (96%). Cînd produsul este epuizat, extractul obținut se evaporă în cazan cu manta pînă la un volum aproximativ celui de produs, se adaugă apă cantitate egală produsului vegetal și se continuă evaporarea solvenților volatili sub vid. Soluția apoasă de heterozide se trece în sedimentator, se lasă pentru sedimentarea impurităților după ce se decantează, se filtrează, trecînd-o printr-un strat de aluminiu oxid cu grosimea de circa 1–1,5 cm.

Extractul purificat astfel poate fi administrat nu numai intern, dar și în formă de injecții. Pentru aceasta preparatul se standardizează la o acțiune de 23–27 UAB sau 2,7–3,5 UAP în 1 ml. Infiolearea – câte 1 ml la care se adaugă în calitate de conservant 0,5% cloretonă.

Adonizida conține heterozide cardiotonice, printre care principala este adonitoxina, care hidrolizează în adonitoxigenină și l-ramnoză. Conține de asemenea cimarina și K-strofantina. Lista B.Remediu cardiotonic.

Adonizida concentrată (lista A) cu activitatea de 85–100 UAB la 1 ml și conținutul de etanol nu mai puțin de 20% se utilizează ca produs semifinit la prepararea medicamentului cardiovalen. Componenta medicamentului: suc de mixandră – 17,2 ml; adonozidă concentrată – 30,0 ml; tinctură din rizomi și rădăcini proaspeți de odolean – 48,6 ml; extract fluid de crateg – 2,2 ml; camforă – 0,4 g; natriu bromid – 2,0 g; etanol 95% – 1,6 ml; clorbutanolhidrat – 0,25 g.

Adonizida uscată – preparat propus de N.A.Bugrim și D.G.Kolesnikov. Se obține din adonizidă concentrată în urma purificării suplimentare. Suma heterozidelor cardiotonice se extrage din soluția apoasă cu amestec cloroform-etanol (2 : 1). Extractul obținut se evaporă, reziduul se dizolvă în etanol 20% și soluția rezultată se trece prin coloana de aluminiu oxid, calificarea "pentru cromatografie". Coloana se spală cu etanol de 20% pînă la epuizare. Soluțiile se întrunesc și heterozidele cardiotonice se extrag cu extragent constituit din cloroform-etanol (2 : 1). Soluția obținută se deshidratează cu natriu sulfat, care apoi se evaporă pînă la sec și se dizolvă în etanol de 95%. Din soluția etanolică rezultată heterozidele se precipită cu eter. Precipitatul se înlătură și se usucă. Se obține o pulbere amorfă de culoare galbenă, cu gust amar, ne-higroscopică, stabilă la păstrare în condiții obișnuite. Din 2 kg de adonizidă concentrată (85 UAB în 1,0 g) se obțin 8,1–8,5 g de adonizidă uscată.

Activitatea biologică a adonizidei uscate este de 14 000–20 000 UAB la 1,0 g. Se folosește la prepararea comprimatelor cu conținut de 0,00075 g adonizidă. Activitatea biologică a unui comprimat este de 10–15 UAB.

Preparatele din degețel. În practica medicală se utilizează preparatele maximal purificate obținute din diferite specii de degețel (*Digitalis lanata*, *Digitalis purpurea* și *Digitalis ferruginea*).

Lantozida (*Lantosidum*) se obține din frunze de degețel lînos (*Digitalis lanata Ehrh.*).

Frunzele de degețel fragmentate se împart în două extractoare, unde se face extragerea consecutivă a principiilor active cu etanol de 24%.

În primul extractor se toarnă etanol 24% în cantitate de 8 ori mai mare decît cantitatea de produs vegetal și se macerează 16–20 ore. Pentru a grăbi

procesul de difuziune extragentul se circulă de 2–3 ori. Extractul rezultat se trece în sedimentator pentru precipitarea substanțelor balast. În primul extractor se toarnă aceeași cantitate de etanol de 24% și se macerează încă 16–24 ore, apoi se scurge și se folosește în calitate de extragent pentru produsul vegetal din extractorul II. Peste 16–20 ore extractul din extractorul doi se scurge în sedimentator pentru sedimentarea substanțelor balast.

În extractorul II se toarnă etanol de 24% și se macerează 16–20 ore, care apoi se scurge și se folosește pentru macerarea unei noi porțiuni de produs vegetal.

În primul extractor din produsul vegetal epuizat de principii active se recuperează etanolul, reziduul se înlătură și se încarcă cu o nouă porțiune de produs vegetal, care se macerează cu soluția extractivă rezultată din extractorul doi ș. a. m. d.

Extracțele etanol apoase sînt supuse purificării de substanțe balast cu soluție apoasă 40% de plumb acetat. În rezultat se formează un precipitat care se lasă pentru sedimentare deplină timp de 18–20 ore. Soluția transparentă se decantează, iar restul se separă de precipitat prin filtrare. Soluțiile întrunite se tratează cu soluție 25% de natriu sulfat pentru precipitarea ionilor de plumb.

Heterozidele se extrag din soluția etanol apoasă cu solvent organic. Pentru aceasta se folosește amestecul de metilen clorid și etanol (3 : 1). La 10 părți de soluție extractivă se folosește o parte de amestec, care se trece în aparatul cu malaxor unde se agită timp de 30 de minute, apoi încă 30 de minute se lasă pentru separarea stratului. Stratul inferior de metilen clorid cu conținutul de heterozide dizolvate se colectează.

Operația de extragere cu amestec de metilen clorid și etanol (3 : 1) se efectuează de trei ori. Extracțele cu conținut de heterozide se întrunesc și se deshidratează cu natriu sulfat arid din care apoi sub vid, la temperatura de 37–40°C, se înlătură solventul. După înlăturarea completă a metilenului clorid heterozidele obținute se dizolvă în etanol 96% și se determină activitatea lor biologică. Conform rezultatelor primite, se adaugă etanol și apă în așa raport ca activitatea biologică finală să fie 10–12 UAB la 1 ml, iar conținutul etanolului – 68–70%. Soluția standardizată se trece prin filtrul-presă dotat cu plăci sterilizatoare. Tehnologia a fost elaborată în Institutul de Cercetări a Plantelor Medicinale din or. Moscova.

Lantozida se eliberează în flacoane picurătoare a cîte 15 ml. Păstrarea: lista B. Se utilizează mai frecvent la medicația insuficienței cronice a circuitului sanguin.

Cordigitul (Cordigitum) se obține din frunze de degețel-roșu (*Digitalis purpurea*). Tehnologia a fost propusă de Institutul Științific Chimico-Farmaceutic din or. Harkov.

Conform acestei tehnologii, frunzele fragmentate de degețel-roșu se trec în extractor unde se toarnă o cantitate de 8 ori mai mare de soluție 2,5% de plumb acetat și se macerează 12–14 ore. Astfel în extractul apos trec heterozidele, iar substanțele balast sînt precipitate de plumbul acetat chiar direct în celulele produsului vegetal. Extractul se scurge în colector, iar produsul se spală cu apă pînă obținem în total 10 părți volum soluție extractivă față de cantitatea de produs vegetal. Surplusul de plumb acetat este precipitat cu soluție saturată de natriu sulfat după o neutralizare prealabilă a soluției extractive cu natriu hidrocarbonat arid. Extragerea heterozidelor din soluția apoasă se face prin metoda "lichid-lichid" în extractoare în coloană cu talere perforate. Aceste extractoare pot fi unite într-o baterie, unde lichidul apos trece consecutiv din extractor în extractor. În calitate de extragent se folosește etanul diclorid lichid mai greu în care heterozidele se dizolvă mai bine. Trecerea lichidului apos prin etan diclorid se face pînă la epuizarea lui și trecerea completă a heterozidelor în etan diclorid. Extractul heterozidic se separă de cel apos prin decantare, apoi se deshidratează cu natriu sulfat calcinat. Mai departe extractul se trece în aparatul sub vid unde la 40–45°C se antrenează etanul diclorid. Reziduul se trece pe filtru, unde se spală de cîteva ori cu etan diclorid. Pentru separarea rășinilor extractul dens de etan diclorid se spală de cîteva ori cu soluție de 10% de natriu hidrocarbonat, care apoi se deshidratează cu natriu sulfat calcinat. După separarea și spălarea precipitatului pe filtru cu etan diclorid filtratul se toarnă în șuvițe subțiri într-un vas cu eter dotat cu malaxor.

Cordigitul tehnic căzut în precipitat sub formă de suspensie se strînge pe filtru, unde se spală cu benzină, apoi se usucă pe plăci de sticlă în dulapul de uscare la 20–25°C. Deoarece precipitatul uscat este foarte higroscopic, el se culege imediat în borcane de sticlă.

Cordigitul tehnic este o pulbere de culoare gălbuie sau cafenie-deschis. Pentru a obține un preparat pur pulberea se dizolvă în apă în raport de 1 : 1000. Astfel o parte de balast rămîne în formă de suspensie și este separat prin filtrare. Pentru aceasta extractul apos de cîteva ori se extrage cu clorofom, transferînd cantitativ cordigitul în soluția de clorofom. Extractele cloroformice se întrunesc și se filtrează. Din filtrat se antrenează clorofomul la 35–40°C. Reziduul cloroformic dens se spală cu o soluție 10% de natriu hidrocarbonat (separarea rășinilor), după ce se deshidratează cu natriu sulfat cal-

cinat. După filtrare cordigitul se separă din cloroform cu eter (benzen). Cordigitul pur căzut în precipitat se trece pe filtru, se spală cu eter și se usucă la 30–35°C. Cordigitul uscat se conservează în borcane închise etanș. Se produce sub formă de comprimate câte 0,0008 g ce corespund la 0,1 g frunze de degețel-roșu.

Digalen-neo (Digalen-neo). Se obține din frunze de degețel-ruginos (*Digitalis ferruginea* L.) și prezintă un extract alcoolic, care conține o sumă de heterozide ale acestei specii de degețel. Corespunzător gradului de purificare deosebit: 1) digalen-neo pentru uz subcutanat și intramuscular, livrat în fiole și conservat cu 30% glicerol; 2) digalen-neo pentru uz intern, livrat în recipiente conservat cu 30% glicerol și 0,3% cloretonă.

Frunzele fragmentate se extrag cu 80% etanol. Din soluția extractivă obținută în aparatul cu vid se antrenează alcoolul (la temperatura de circa 60°C) pînă se obține un reziduu dens. Apoi în aparat se absoarbe apa în cantitate de aproape 75% de la masa frunzelor și continuă antrenarea pînă la înlăturarea totală a etanolului. Restul se transferă cantitativ în sedimentator, se diluează cu apă și lichidul se lasă pentru sedimentarea substanțelor balast. Pentru înlăturarea deplină a clorofilei, substanțelor tanante și altor substanțe balast, la lichidul separat de precipitat se adaugă un surplus de plumb acetat bazic, amestecul se agită și se lasă pentru sedimentare timp de 24 ore. Lichidul decantat se scurge într-un cazan emailat cu manta, precipitatul se trece pe filtru Nutsche și se spală de cîteva ori cu apă, culegînd apele în același cazan. Apoi la lichidul încălzit la 60–70°C se adaugă o cantitate anumită de soluție apoasă de natriu difosfat pentru precipitarea surplusului de ioni de plumb. Lichidul sedimentat (timp de 24 ore) și străveziu se varsă de pe precipitat, se transferă la aparatul cu vid și se concentrează la temperatura de 60–65°C pînă la un reziduu dens. La precipitatul obținut se adaugă etanol pînă se capătă un amestec cu un conținut de 70% de etanol, după aceea el se agită cu eter 30 de minute. Astfel heterozidele trec în stratul eteroetanolic care se separă de cel apos, iar agitarea cu eter continuă încă cîteva ore pînă la extragerea deplină a heterozidelor. Din extractul eteroetanolic obținut se antrenează eterul, apoi sub vid la temperatura de 40–60°C – etanolul. Astfel, obținem un extract concentrat valabil pentru uz intern. După controlul biologic el se diluează cu apă și glicerol astfel, încît în 1 ml de preparat să fie 6 UAP și 30% glicerol. Totodată în calitate de conservant se adaugă 0,3% cloretonă și după sedimentare și filtrare preparatul final se dozează câte 1,5 ml în recipiente de sticlă oranj; 1 ml de preparat corespunde 0,1 g frunze de degețel-ruginos.

Pentru a obține preparatul injectabil, extractul concentrat obținut se prelucurează din nou cu amestec de etanol și eter (cum a fost descris mai sus).

Apoi se standardizează biologic soluția apoasă, care se diluează cu apă și glicerol, astfel încât un mililitru de preparat să conțină 3 UAP (30% glicerol). Preparatul obținut se filtrează și se înfiiolează câte 1 ml. Se utilizează la afecțiunile cardiovasculare.

Preparatul din lăcrămioară. Corgliconul (Corgliconum). Preparatul prezintă suma heterozidelor din frunze de lăcrămioară (*Convallaria majalis*) purificate de balast. Este o pulbere gălbuie, amorfă, fără miros, cu gust amar, ușor solubilă în alcool, greu solubilă în apă. Preparatul a fost propus de Institutul Științific Chimico-Farmaceutic din Harkov. Se obține din partea aeriană de lăcrămioară prin extragere cu etanol de 80% în baterie alcătuită din 3 extractoare, ce funcționează pe principiul contracurentului. În primul extractor se încarcă 45 kg de parte aeriană, 3,6 kg de calciu carbonat, 0,3 calciu clorid, se toarnă 250 l de etanol de 80% și se extrage 8–10 ore. Apoi masa din primul extractor se trece în al doilea continuând alimentarea cu extragent pur în primul. După ce s-au pus în lucru toate extractoarele, se începe colectarea extractului cu o viteză de 20 l/oră. Extractul etanolic se trece în aparatul de evaporare cu vid și etanolul se antrenează complet la temperatura de 50–60°C. La extractul dens obținut se adaugă prin amestecare soluție de 10 g alauni în 50 ml de apă purificată și se lasă pentru sedimentare timp de 3–5 ore. Soluția sedimentată se filtrează de rășini și se trece la coloana de adsorbție. Rășina se spală pînă se extrag din ea complet heterozidele cu soluție de natriu clorid. Apele de spălare obținute se filtrează și de asemenea se trec la coloana de adsorbție cu conținut de 18 kg de aluminiu oxid. Mai înfiu prin coloană se trece extractul apos al heterozidelor, apoi apele de spălare și 40 l de apă purificată obținută prin demineralizare.

Extractul apos trecut prin coloană trebuie să fie lipsit de substanțele tanante. Se verifică pH-ul extractelor apoase pure (6,0–7,0). La extractul apos se adaugă 20 l de cloroform și se amestecă 15–20 min. Operația de purificare se repetă de 2 ori (pînă cloroformul devine transparent). Mai departe la extractul apos se toarnă 20 l de amestec de cloroform și etanol în raport de 3 : 1, se adaugă 3 kg amoniu sulfat și se amestecă 15–20 min. Extractul etanolcloroformic obținut se deshidratează prin adaosul a 8 kg de natriu sulfat sîcat, se amestecă 15–20 min. și se sedimentează. Extractul etanolcloroformic se evaporă la temperatura de 70–80°C. La restul obținut în cantitate de 6 l se adaugă 0,5 kg de natriu sulfat sîcat și 0,1 kg cărbune activat, se lasă 2 ore, apoi se filtrează. Restul purificat și deshidratat se evaporă la baia de apă clocotită la o temperatură nu mai joasă de 80–90°C pînă la reziduul uscat, care se dizolvă în 3 l de apă purificată și se trece prin coloana de adsorbție cu aluminiu oxid. Soluția apoasă de heterozide purificată se extrage cu amestec etanolcloroformic.

mic (4 : 1), se deshidratează cu natriu sulfat, se antrenează solvenții organici pe baia de apă sub vid pînă la 1 l de rest. Apoi la el se toarnă eter, se amestecă repede și eterul se scurge. Restul se dizolvă în 1,3 kg de acetbñă, se adaugă cărbune activat și se filtrează. Filtratul se evaporă pînă la o cantitate de extract dens și extractul obținut se amestecă cu eter anhidru, se filtrează, pe filtru rămîne pulberea de corglicon, care se usucă la aer. Randamentul — 100 g de corglicon. Se folosește în formă de soluție apoasă de 0,06%, conservată cu clorbutanolhidrat (0,4%).

Se livrează în fiole de 1 ml (11–16 UAB). Se administrează intravenos cu soluție de glucoză 20% la insuficiență cardiacă acută.

Preparat din rauwolfia. Raunatin (Raunatinum). Preparatul extractiv conține suma alcaloizilor din rauwolfia (rezerpină, serpentină, aimalin). În calitate de materie primă servesc rădăcinile de rauwolfia (*Rauwolfia serpentina Benth.*), care conțin circa 5% suma de alcaloizi.

Tehnologia preparatului a fost propusă de Institutul Științific Chimico-Farmaceutic din or.Harkov. Conform acestei tehnologii, alcaloizii sînt extrași cu soluție 5% acid acetic prin metoda de macerare în contracurent în bateria alcătuită din 4 extractoare. În primul extractor din produsul vegetal trec în soluția extractivă circa 50% alcaloizi. Suma alcaloizilor în extract alcătuiește circa 0,6%, care se separă mai departe prin metoda lichid-lichid. Pentru aceasta soluția extractivă se alcalinizează cu soluție 25% amoniac pînă la valoarea pH 8,0–8,5. În rezultat alcaloizii trec în forma de bază care se extrag mai departe cu metilen clorid sau cloroform. Soluția de alcaloizi în solvent organic se evaporă pînă la obținerea unui reziduu concentrat (nr. 1).

Soluțiile extractive din extractoarele 2,3 și 4 conțin o cantitate mai mică de alcaloizi, circa 0,17% și de aceea alcaloizii se separă prin metoda schimbului de ioni prin intermediul cationitului KU–1.

Adsorbția alcaloizilor se face în baterii alcătuite din 4 adsorbere care lucrează în contracurent.

Desorbția alcaloizilor de pe cationit se face în aparate de desorbție în condiții statice la temperatura de 40°C cu amestec de cloroform-etanol (1 : 1), saturat cu amoniac pînă la valoarea pH 7,5–8,0. Eluatele cloroformetanolice se evaporă pînă la reziduu concentrat (nr. 2)

Ambele reziduuri se întrunesc și alcaloizii se extrag prin metoda lichid-lichid cu soluție 5% acid acetic. Soluția apoasă a sărurilor de alcaloizi se alcalinizează cu soluție 25% amoniac pînă la valoarea pH 10,0. Alcaloizii bază se extrag cu cloroform.

Extractul cloroformic se deshidratează cu natriu sulfat arid și se evaporă pînă la reziduu în cantitate egală cu 1/10 parte din cantitatea produsului vegetal.

Pentru a sedimenta alcaloizii concentratul cloroformic se toarnă la amestecarea continuă în benzen sau eter. Precipitatul se filtrează, se spală cu eter și se usucă la aer pînă la înlăturarea solventului, iar apoi în uscătoria cu vid la t° nu mai mare de 40°C .

Preparatul Raunatin prezintă o pulbere de culoare galbenă pînă la cafeniu, cu gust amar, puțin solubilă în apă, solubilă în etanol, cloroform. Se păstrează conform listei B. Se folosește ca remediu hipotensiv sub formă de comprimate de 0,002 g, acoperite cu film.

Preparat din pătlagină (*Plantaglucidum*). Preparatul se obține din extractul apos de frunze de pătlagină (*Plantago maior*) și reprezintă un amestec de poliglucide. În patru extractoare, înzestrate cu serpentină și manta, se încarcă cîte 25 kg de frunze de pătlagină, se toarna 250–270 l de apă, încălzită pînă la $90\text{--}95^\circ\text{C}$, se fierbe 20–25 min., apoi se macerează timp de 3–4 ore. Extractul apos obținut se filtrează și se trece la aparatul pelicular sub vid cu acțiune continuă pentru a fi concentrat sub vid la $80 \cdot 10^4 - 93 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (600 – 700 mm Hg) la temperatura $65\text{--}70^\circ\text{C}$.

Precipitarea plantaglucidului din extractul concentrat se face în reactor la temperatura de 65°C , unde din măsurător se toarnă o cantitate triplă de etanol de 95%. Etanolul se adaugă timp de 30 minute, amestecînd continuu conținutul, după aceasta plantaglucidul obținut se sedimentează timp de 3–4 ore. Lichidul de deasupra precipitatului se absoarbe cu ajutorul vidului în colector. Randamentul preparatului este de 7–8% față de produsul vegetal.

Plantaglucidul obținut în formă de suspensie se filtrează prin filtrul Nutsche, se spală cu etanol și se usucă în dulapul de uscare sub vid la temperatura de $50\text{--}60^\circ\text{C}$.

Plantaglucidul reprezintă o pulbere de culoare gri, cu gust amar, solubilă în apă cu formarea de mucilagii. Se livrează sub formă de granule în flacoane a cîte 50,0 g. Se utilizează la tratarea bolnavilor cu gastrită hipoacidă, ulcer stomacal și duodenal.

Preparat din cornul-secării. Ergotal (*Ergotalum*). Preparatul reprezintă suma alcaloizilor fosfați din cornul-secării (*Secale cornutum*), care conține 7 perechi de alcaloizi stereoizomeri. Fiecărui l-izomer care este biologic activ îi corespunde un d-izomer practic inactiv. Șase perechi de alcaloizi cum ar fi: ergotamin-ergotaminin; ergozin-ergozinin; ergocarmin-ergocarminin; ergocriptin-ergocriptinin; ergostin-ergostinin; ergocristin-ergocristinin — reprezintă grupul insolubil în apă și numai perechea ergometrin-ergometrinin este ușor solubilă în apă. Alcaloizii cornului-secării sînt compuși instabili și foarte sensibili la acțiunea luminii, aerului și temperaturii, ușor pot trece dintr-o formă în

alta, se descompun formînd compuși complecși. De aceea operațiile tehnologice de extragere a alcaloizilor se efectuează la temperaturi joase și în mediul carbonului dioxid. Actualmente pentru prepararea ergotalului în calitate de materie primă se utilizează cornul-secării crescut în condiții artificiale, care se deosebește de cel crescut spontan prin componența alcaloizilor, solubilității lor și alte proprietăți. Procesul tehnologic de obținere a ergotalului din acest produs vegetal a fost elaborat în Institutul Științific Chimico-Farmaceutic din or. Harkov. Procedeu se efectuează conform următoarei scheme: extragerea alcaloizilor din cornul-secării cu acid clorhidric la valoarea pH 1,7–1,9 și la temperatura de 10°C; adsorbția alcaloizilor din extractul apos acid pe sorbenți (diatomit, compuși de siliciu) în prezența soluției 10% de natriu clorid; desorbția alcaloizilor de pe diatomit cu metilen clorid sau cloroform în mediu alcalin și evaporarea solventului pînă la un volum mic; amestecarea eluateilor cu aluminiu oxid calitate "pentru cromatografie" și uscarea acestui amestec, eluarea alcaloizilor de pe aluminiu oxid cu amestec de benzol și cloroform (1 : 1) și evaporarea eluatului pînă la sec; dizolvarea reziduului în acetonă și precipitarea ergotalului cu soluție etanolică de acid fosforic. Răndamentul sumei de alcaloizi alcătuiește nu mai puțin de 80%. Ergotalul prezintă o pulbere albă sau gri. Se livrează în comprimate a cîte 0,0005 și 0,001 g și sub formă de soluție 0,05% pentru injecții înfiolată cîte 1 ml. Soluția se prepară în condiții aseptice cu adaos de conservant clorbutanolhidrat 0,05% și stabilizator – natriu metabisulfid, acid tartric. Se păstrează la o temperatură nu mai mare de +5°C în loc ferit de lumină.

Se utilizează în practica ginecologică.

Preparat din ami. Avisan (Avisanum). Preparatul se obține din fructe de ami (*Ammi visnaga L.*) și conține pînă la 8% suma de cromone, cît și cantități neînsemnate de flavonoide și furocumarine. Materia primă uscată la aer trebuie să conțină cromone nu mai puțin de 0,8% și umiditatea nu mai mare de 14%. Extragerea principiilor active se face cu etanol 50%, care apoi se înlătură pînă se obține o masă semisolidă. Această masă se trece în dulapul de uscare sub vid la temperatura de 60–70°, se usucă pînă la umiditatea reziduală de 8%.

Avisanul prezintă o pulbere higroscopică amorfă, de culoare gălbuie, cu gust amar și miros specific. Se livrează în comprimate acoperite cu film a cîte 0,05 g fiecare.

Se utilizează ca spasmolitic în colica ficatului și la spasme ale uretrei.

Preparat din crușîn. Ramnil (Rhamnilum). Se prepară din scoarță de crușîn (*Frangula alnus Mill.*) care conține nu mai puțin de 55% derivați ai antracenului (frangulin, frangula-emodin, emodin și crizofanol).

Tehnologia de preparare a fost propusă de Institutul de Farmacochimie "K.G.Kutateladze" din Georgia.

Produsul vegetal fragmentat se extrage cu apă în amestecare continuă. Soluția extractivă se separă de produsul vegetal și se lasă în repaus 10–12 ore. În acest răstimp în precipitat trec antraglicozidele secundare cum ar fi frangulinul, iar în soluție rămâne antraglicozida primară ușor solubilă în apă – frangulozida și fermentul ramnodiastaza. Fermentul hidrolizează antraglicozida primară, scindând glucoza și formînd antraglicozida secundară greu solubilă în apă. Precipitatul format cu conținut de antraglicozidă secundară frangulin, cît și frangula-emodinul, emodinul și crizofanolul se separă, se spală cu apă, se usucă sub vid la temperatura de 50–55°C și se triturează.

Ramnilul este o pulbere galbenă-cafenie, fără miros și fără gust. Se livrează sub formă de comprimate a cîte 0,05g. Se utilizează ca remediu purgativ.

Preparat din imortelă. Flamin (Flaminum). Se obține din flori de imortelă (*Helichrysum arenarium Moench.L.*) care conțin suma de flavonoide (flavonol, flavon și flavonon). Principiile active se extrag prin metoda de contracurent cu etanol 50% în bateria de extractoare. Extractul obținut se evaporă în aparatul cu vid la temperatura de 65–70°C pînă la reziduul care alcătuiește 1/4 din volumul inițial. La răcire se formează precipitat care se dizolvă în apă. Flavonoidele din soluția apoasă se extrag cu amestec de etilacetat și etanol (9 : 1). Extractul se deshidratează cu natriu sulfat arid și se evaporă la temperatura de 70°C, iar apoi sub vid pînă la înlăturarea completă a solventului.

Flaminul este o pulbere amorfă de culoare galbenă, cu gust amar. Greu solubil în apă rece și ușor solubil în apă încălzită la temperatura de 55–56°C. Se livrează sub formă de comprimate a cîte 0,05 g. Se utilizează ca preparat cu acțiune coleretică și antiinflamatoare.

Capitolul 14

PREPARATE MEDICAMENTOASE DE ORIGINE ANIMALĂ (Opoterapicele)

Opoterapicele se prepară din materie primă animalieră, așa cum sînt de exemplu, mușchii, diferite țesuturi, glande, sîngele, urina și alte lichide ale animalelor sănătoase.

Încă în antichitate se foloseau cu scop curativ diferite organe, țesuturi animaliere, însă după descoperirea glandelor cu secreție internă (Klod Bernar,

1855 și Broun-Secar, 1896 ș. a.), opoterapia a căpătat o temelie științifică. Din acest moment se începe o etapă nouă în utilizarea medicamentelor de origine animală. Actualmente aceste preparate se produc la uzinele endocrine situate de obicei pe lângă combinatele de carne – surse de materie primă, care se află în subordonarea Ministerului Agriculturii și Alimentației.

14.1. MATERIA PRIMĂ ȘI PARTICULARITĂȚILE PRODUCERII

Glandele endocrine, fiind instabile, pierd imediat principiile active. De aceea ele trebuie extrase imediat după ce animalele au fost decapitate și îndreptate fără întârziere la prelucrare. În caz contrar, glandele separate trebuie conservate. Metoda principală de conservare a materiei prime este înghețarea ei la temperatura de $-8-10^{\circ}\text{C}$. Variația temperaturii (dezghețare și din nou înghețare) micșorează calitatea materiei. În unele cazuri se practică conservarea glandelor cu ajutorul substanțelor antiseptice. Deseori cu acest scop se folosesc etanolul și acetona. Bunăoară alcoolul este un apt conservant pentru ovare și testicule, acetona pentru hipofiză.

Sînt aprobate reguli sanitare speciale de sacrificare a animalelor, conform cărora glandele se selectează numai de la animalele controlate de medicul veterinar și permise a fi tăiate pentru carne. O condiție însemnată este că glandele endocrine trebuie să fie întregi, deoarece cele fărîmate își schimbă proprietățile în urma proceselor destructibile interne și sub acțiunea diferiților factori externi, bunăoară oxidarea la aer. Preliminar prelucrării (sau înainte de conservare) glandele colectate se eliberează de alte țesuturi: grăsimi, ligamente, vase sanguine mari, mușchi etc. Glandele se culeg în vase emailate sau din inoxi cu capace.

Se folosesc glandele cu secreție internă de la diferite animale sacrificate: bovine, cai, porci ș. a. Glandele de la diverse animale nu sînt echivalente. Așa, bunăoară, glanda tiroidă a berbecului după proprietățile hormonale se consideră mai aptă decît a bovinelor, calului, porcului. O însemnătate deosebită o are plinătatea și vîrsta animalelor. Glandele animalelor în vîrstă pot fi sărace în hormoni. De asemenea trebuie de știut și perioada cînd unele glande sau altele elimină mai activ secreția. Deci, cunoașterea proprietăților merceologice ale materiei prime endocrine are o însemnătate primordială pentru organizarea corectă a producției preparatelor opoterapice.

În dependență de natura farmacologică a principiilor active în care sînt bogate organele și țesuturile animalelor, toate preparatele opoterapice contem-

porane se împart în următoarele grupe: preparatele hormonale; preparatele fermenților; preparatele aminoacizilor; preparatele vitaminelor; preparatele ce conțin fosfor; preparatele cu acțiune nespecifică; prostagladinele.

În plan tehnologic preparatele opoterapice sînt o grupă neomogenă. Unele din ele reprezintă organe animaliere seci (uscate) și pulverizate, care au fost preliminar degresate. O altă grupă reprezintă extracte, obținute cu ajutorul diferiților extragenți, fiind purificate parțial și concentrate. În sfîrșit a treia grupă reprezintă soluții de substanțe active, obținute în urma purificării profunde. Preparatele primelor două grupe sînt destinate pentru uz intern, iar ultima grupă poate fi administrată parenteral.

14.1.1. Metoda generală de producere a opoterapicelor

În cazul cel mai simplu ele reprezintă glande uscate atent la temperaturi mici, degresate și mărunțite.

Producerea se bazează pe următoarele etape:

Purificarea materiei – materia primă primită de la producător mai întîi de toate se purifică de diferite impurități; pentru aceasta se clătește ușor în apă, apoi se înlătură țesuturile străine (grăsimea, carnea ș. a.).

Mărunțirea prin mașini de tocat carne.

Uscarea – materialul tocat se strînge în talere emailate și se usucă în uscătorie sub vid la temperatura de pînă la 50°C.

Degresarea – în aparate de tipul Sokslet cu eter, benzen, acetonă sau eter de petrol.

Măcinarea – în morile cu bile.

Conservarea – în vase bine închise în loc uscat și răcoros. Apariția mucegaiului și a mirosului de putregai la conservare servește drept semn că preparatul s-a rîncezit (descompus).

Preparatul se livrează în formă de pulbere sau comprimate pentru uz intern.

Din cauză că majoritatea hormonilor se descompun în tractul gastrointestinal, opoterapicele seci nu sînt întotdeauna valabile.

14.1.2. Metoda generală de producere a opoterapicelor lichide (esențelor) pentru uz intern

Esențele se produc prin extragerea cu solvenți a organelor tocate și a țesuturilor corespunzătoare purificate posterior de balast (grăsimi, albumine), efectuată în principal prin decantare și filtrare. Pentru mascarea mirosului specific al materiei prime la filtrat se adaugă diferite substanțe aromate. Pentru conservare se folosesc substanțe antiseptice – etanolul, cloretona.

Esențele se păstrează în vase închise etanș, ferite de lumină, la rece. Preparatele lichide trebuie să fie lipsite de precipitate și de mirosul de putregai. Valabilitatea – de la 6 luni pînă la 3 ani. Termenul de valabilitate poate fi prelungit numai în cazuri cînd controlul biologic repetat în laboratorul controlului de stat a constatat păstrarea acțiunii biologice deplină a preparatului.

14.1.3. Metoda generală de producere a opoterapicelor pentru injecții

Opoterapicele pentru injecții se produc prin dizolvarea principiilor active purificate ale organelor și țesuturilor în apă acidulată, soluție izotonică de natriu clorid sau ulei vegetal, și de asemenea prin extragerea materiei prime de origine animală cu solvenți corespunzători și o purificare maximală posterioară a extractului de balast.

Procesul de producere este alcătuit din cîteva etape: extragerea materiei; separarea din extract a grăsimilor; separarea din extractul purificat a substanțelor active; dizolvarea substanțelor active; ambalarea.

Extragerea materiei prime se face prin macerare cu etanol în aparate cu amestecătoare. Pentru separarea grăsimilor extractul se evaporă pînă la înlăturarea deplină a etanolului. Reziduul apos se strecoară și se amestecă bine cu o cantitate echivalentă de benzen sau eter. După separarea straturilor se înlătură benzenul care conține grăsimi. Albuminele se înlătură prin diferite metode: sedimentarea lichidelor prin răcire, aducerea lichidului la indicele izoelectric, adăugarea etanolului concentrat la lichid, a sărurilor metalelor grele sau a substanțelor tanante.

Lichidul se sedimentează, se decantează, se filtrează, se conservează și după standardizarea biologică se livrează în calitate de extract purificat pentru injecții sau procesul continuă mai departe pînă la obținerea substanțelor

active (hormoni, enzime) pure. Se efectuează purificarea prin precipitarea lor cu alcool concentrat sau salifierea cu electroliți (amoniu sulfat, natriu clorid). Substanțele active purificate se dizolvă în solventul corespunzător și se supun analizei chimice și biologice.

Sterilizarea preparatelor se efectuează prin filtrarea bacteriană cu bujii ori prin adăugarea substanțelor antiseptice, preparatele termic stabile se sterilizează prin metodele fizice obișnuite.

Soluțiile se dozează în fiole sau vase mici, închise etanș cu dopuri de cauciuc și capace metalice vâlțuite. Ultimele permit, prin străpungerea dopului cu acul seringii, a lua cantitatea necesară de solvent păstrând sterilitatea.

14.1.4. *Preparatele hormonale*

Preparatele glandei tiroide. *Tiroidina (Thyroidinum).* Glandele tiroide ale bovinelor ucise se mărunțesc în mașinile de tocat carne. Carnea tocată se pune pe talerele emailate și se usucă în dulapul de uscare sub vid nu mai sus de 40°C. Masa uscată se pulverizează, degresează cu benzen în aparatul Sokslet, din nou se usucă și se transformă în pulbere în morile cu bile. Astfel, tiroidina uscată reprezintă glanda tiroidă uscată (*glandula Thyroidea siccata*), fiind numai degresată.

Producerea tiroidinei poate servi drept schemă tipică de producție a primei grupe de preparate opoterapice sicative din glandele degresate și pulverizate. Preparatul prezintă o pulbere fină amorfă de culoare galbenă-surie cu miros specific. E insolubil în apă și alcool. Standardizarea se face după conținutul de iod în preparat — 0,17–0,23%. În caz necesar preparatul se diluează cu zahăr lactic. Ambaiarea în borcănășe de culoare oranj. Păstrarea în loc uscat, la rece. Lista B. 0,1–0,3 g. Administrarea — în formă de pulbere și comprimate la funcția insuficientă a glandei tiroide.

Preparatele glandelor paratiroide. *Paratiroidina (Parathyroidinum).* Preparatul se obține din glandele bovinelor decapitate. Glandele se mărunțesc în mașini de tocat carne, se hidrolizează cu o soluție slabă de acid clorhidric. Hidrolizatul rece se filtrează, apoi la un pH de 4,8–4,9 se precipită fracția albuminelor și precipitatul se dizolvă în apă. Soluția se satură cu natriu clorid, substanța salifiată se separă prin centrifugare, se dizolvă în apă și din nou se precipită la un pH 4,8–4,9. Purificată astfel, substanța se dizolvă în apă, soluția se standardizează pe câini după proprietatea de a mări conținutul de calciu în sînge, apoi se conservează cu soluție de 0,2–0,3% fenol și în condiții

aseptice se dozează în fiole câte 5 și 10 ml. Paratiroidina face parte din grupa a treia de preparate opoterapice, purificate de balast, folosite ca injecții subcutanate și intramusculare. Preparatul prezintă un lichid transparent sau puțin opac de culoare galbenă-deschis, cu reacție acidă (pH 2,5–3,0); 1 ml de soluție conține 20 UA. Se folosește la tratarea diverselor forme de tetanie, spasmofilie, se recomandă la astmul bronșic ș. a. Lista B. 5–15 ml.

Preparatele glandelor suprarenale. *Adrenalina hidrocloridă și hidrotartrată* (*Solutio Adrenalini hydrochloridi 0,1%; Solutio Adrenalini hydrotartratis 0,2%*). Adrenalina se produce din glandele suprarenale ale bovinelor, ținându-se cont de aceea că ea, ca derivat al pirocatehinei, în soluție apoasă foarte repede se oxidează, iar produsele oxidării sînt toxice. De aceea glandele suprarenale trebuie să fie colectate imediat după ce bovinele au fost decapitate și în timp de o jumătate de oră sînt expediate în producere sau înghețate. Glandele se trec prin mașina de tocat carne din oțel inoxidabil sau acoperită cu email. După aceasta carnea tocată se pune în extractor, emailat interior, și se toarnă etanol 95% în cantitate de o dată și jumătate, la care se adaugă 1% de acid oxalic (adrenalina este foarte greu solubilă în apă 1 : 10'000, dar ușor solubilă în acizi diluați). Extragerea se face la temperatura normală prin amestecarea cu malaxorul continuu timp de 12 ore. Extractul obținut se elimină din aparat prin sifonare, după ce extragerea se repetă. Extractul al doilea și lichidul presat se unesc cu primul extract și se evaporă în aparatul sub vid la temperatura de 40°C pînă la volumul echivalent cu 1/10 parte de materie primă inițială. Se recomandă de asemenea de evaporat într-un mediu de gaz inert. Reziduul apos se separă de lipide prin agitare cu benzen, după ce benzenul este evaporat în aparatul sub vid. Extractul se filtrează și se adaugă soluție de amoniac (pînă la pH 9,0), se sedimentează adrenalina — bază în cristale aciculare. Precipitatul se culege pe filtru și se spală cu apă.

Adrenalina brută, obținută pentru a fi purificată, se dizolvă în apă acidulată cu acid clorhidric și se precipită din nou cu soluție de amoniac. Precipitatul se culege pe filtru, se spală cu apă, apoi cu alcool și eter. Adrenalina pură și uscată se dizolvă în soluție de acid clorhidric de 0,01 M în concentrația de 1 : 1000. La soluție se adaugă 0,5% de cloretonă în calitate de conservant și din nou se filtrează în condiții aseptice, se dozează în fiole sau recipiente de sticlă portocalie cu un volum de 30 ml, pline pînă la dop. Actualmente se livrează soluție de adrenalină hidrotartrată, ca fiind mai stabilă, în concentrație de 0,2%.

Preparatul reprezintă un lichid incolor sau puțin gălbui cu mediu acid (pH 3,0–4,0). Soluțiile întunecate sau cu precipitate nu sînt apte de întrebuint. Se întrebuintează ca vasoconstrictor local și hemostatic, ca stimulator al sistemului cardiovascular, la astmul bronșic pentru dilatarea musculaturii bronșice. Lista B.

Cortinul (Cortinum). Soluție extractivă apoasă din scoarța suprarenală. Scoarța suprarenală a glandei se separă, se mărunțește și se extrage cu eter. Hormonii sînt transferați în etanol, apoi în soluție izotonică de natriu clorid. Preparatul are acțiune biologică respectivă hormonilor scoarței suprarenale (reglarea metabolismului substanțelor minerale, glucidice și proteice).

Livrarea – în fiole cîte 1 ml cu activitatea de 10 UA în 1 ml. Se folosește la tratarea bolii lui Addison, miasteniei, adinamiei. Păstrarea – în loc ferit de lumină la o temperatură de pînă la 10°C.

Schema tehnologică de prelucrare completă a glandelor suprarenale. Carnea tocată din scoarța glandelor suprarenale se amestecă cu gheață uscată și se lasă pe 36 ore la -2°C. Prin aceasta celulele țesuturilor se rup și astfel se intensifică pronunțat procesul de extragere. Extragerea se efectuează cu etanol acidulat de 2 sau 3 ori. Din extractele unite mai întîi sub vid se evaporă etanolul, după ce se concentrează reziduul apos pînă la 1/15 parte din volumul inițial la temperatura de pînă la 40°C. Restul de cadă se amestecă cu 3 părți de acetonă rece și se lasă pe 18–20 ore la rece (0 – 5°C). Mai departe se separă lichidul de precipitat și din el sub vid se evaporă acetona. Cu scopul purificării de mai departe extractul apos încă o dată se sedimentează la rece (5 – 10°C). Extractul se separă de precipitat, ultimul se spală cu etanol de 50%. Aceste soluții etanolice, și de asemenea soluția din cub, după evaporarea etanolului (vezi mai sus) se unesc împreună și din amestec se evaporă sub vid etanolul. Reziduul apos se filtrează, se prelucrează cu acetonă rece. Precipitatul se înlătură, iar partea apoasă se concentrează sub vid și se unește cu extractul principal. Extractul căpătat se răcește și se extrage de 3–4 ori cu 3 l dicloretan la 10 l de extract. Astfel în dicloretan trec corticosteroizii, iar în faza apoasă rămîne masa principală a adrenalinei.

Extractele de dicloretan se agită cu o cantitate mică de apă, după ce amestecul se lasă în frigorifer pe 10–12 ore la -10 – 15°C. Stratul apos format (care conține o cantitate neînsemnată de adrenalină) îngheață într-o crustă ce se separă ușor de la extractul de dicloretan, care se evaporă sub vid pînă la înlăturarea completă a dicloretanului. Reziduul se dizolvă în alcool de 70% și se lasă la 0°C timp de 10–12 ore. Lichidul etanolic se filtrează prin hîrtie și se tratează de 3–4 ori cu eter de petrol. Din extractul etanolic purificat mai

departe, se evaporă etanolul sub vid, iar reziduul (masa densă) se dizolvă în soluția izotonică de natriu clorid conservată cu etanol de 10%. Cu acest lichid se diluează soluția astfel ca 1 l de soluție să fie obținut din 25 kg de glandă suprarenală de porcine și din 40 kg de glandă suprarenală de bovine. După aceasta pH-ul soluției se aduce la 4,2–4,5 și, cu scopul purificării depline, se mai menține încă o dată la 2–5°C. După standardizare se filtrează prin bujii bacteriene și în condiții aseptice se dozează în fiole.

Pentru obținerea adrenalinei extractul apos (separat de dicloretan și fiind înghețat) se alcalinizează cu soluție de 25% de amoniac pînă la pH 9,2. Astfel, în precipitat cade adrenalina. Pentru precipitarea completă, lichidul se sedimentează timp de 24 de ore la 10–12°C. Cristalele de adrenalină se culeg pe pîlnia Buhner, unde sînt spălate cu etanol concentrat, apoi cu eter. Adrenalina brută obținută se purifică mai departe (vezi mai sus) și se transferă în soluție oficială de adrenalină hidrocloridă sau hidrotartrată.

Preparatele pancreasului. Insulina (insulinum) – hormonul glandei pancreas – se produce de celulele beta, aflate în țesutul insulelor Langerhans. Insulina prezintă o proteină cu masa moleculară de circa 6 000, care are 51 de aminoacizi cu două catene: A – alcătuită din 21 și B – din 30 aminoacizi, unite între ele cu legături disulfidice.

Ca materie primă pentru producerea insulinei se folosește pancreasul bovinelor și al porcinelor. Deoarece în pancreas se află și enzima tripsina, obținerea insulinei mult timp nu s-a încununat de succes. În 1921 savanții canadieni F. Banting și C. Best au obținut insulina pentru prima dată din pancreas prin tratare cu etanol acidulat. Astfel enzimele se inactivează și pierd proprietatea de a inactiva insulina. Actualmente cunoaștem cîteva tehnologii de eliminare a insulinei care se deosebesc între ele prin unele detalii.

Pancreasurile proaspete sau înghețate se mărunțesc în tocătoare de carne și se extrag prin bismacerare într-un reactor emailat dotat cu malaxor. În calitate de extragent pentru prima macerare se folosește etanol de 80–85%, pentru a doua – de 57%, acidulat cu acid fosforic (sulfuric, clorhidric) pînă la un pH 2,8–3,0. Extracția se petrece timp de 1,5–4 ore prin amestecare. Soluțiile extractive se separă prin fierbere sau centrifugare, se unesc și se purifică.

Purificarea preliminară a extractului este unică pentru toate tehnologiile, scopul ei este de a se elibera de anionii acizilor. Astfel, anionul acidului fosforic (PO_4^{-3}) este înlăturat cu calciu clorid la valorile pH-ului de 3,3–3,8. Apoi are loc deproteinizarea – separarea posterioară a substanțelor balast de proveniență proteică la un pH 4,5–5,1 și 3,5 la temperatura 0°C. Precipitatul obținut se separă prin centrifugare. Soluția extractivă transparentă se con-

centrează prin evaporare la temperatura sub 30°C pînă la un conținut de etanol de 10–25% într-un timp cît mai scurt, respectînd strict regimul de temperatură. O încălzire îndelungată duce la inactivarea insulinei. Restul concentrat se purifică de lipide și substanțe de balast prin decantarea la rece (0–4°C) la un pH 3,0–3,3. Soluția extractivă se separă de la precipitatul balastului de proteine și lipide de la suprafață prin filtrare. Din soluția extractivă concentrată se separă insulina brută prin salifiere dublă cu soluție de 25% de natriu clorid sau de amoniu sulfat de 40%.

Mai progresivă este metoda separării insulinei prin cromatografia schimbului de ioni. Pentru această metodă operația de concentrare nu se face, însă insulina se absoarbe din extract parțial purificată de balastul proteinelor, prin sulfocationitul KU-33-30/100 și pH de 3,0–3,3 în regim de pat fluidizat. Pentru separarea lipidelor cationitul se spală cu etanol de 65–67%, iar pentru separarea balastului – cu soluția tampon de acetat 0,3 M (pH 5,3). Desorbția insulinei se face cu soluție tampon amoniacală 0,01–0,05 M (pH 9,8–10,0). Insulina nu-i stabilă în mediu bazic, de aceea se desoarbe repede, eluatul imediat se acidulează pînă la un pH 4,1–4,5 și se adaugă acetonă. Precipitatul substanțelor balast se separă. Insulina se precipită sub formă de zinc-insulină cu soluția de zinc-acetat. Zinc-insulina se dizolvă în apă, se acidulează cu acid o oră și precipitatul proteinelor se separă filtrîndu-l prin chizelgur. Filtratul se amestecă cu acetonă, se adaugă zinc clorid și fenol, se precipită pînă la temperatura 0°C, creînd condiții pentru cristalizarea latentă a insulinei. Soluția se aduce la un pH 8,0–8,5 cu bază; se lasă pe 2–3 minute, pe urmă se creează un pH 6,7–6,8 și se amestecă o oră; la valoarea pH-ului 6,5 se amestecă 2 ore; la pH 6,2 și 6,0 – 2 ore și decantarea – 18–20 ore și la valoarea pH-ului 5,8 se amestecă 2 ore și se decantează 48–96 ore la temperatura 5°C. Cristalele obținute de insulină se separă prin centrifugare, se spală pe pîlnia Buhner cu apă rece purificată, acetonă și eter. Uscarea insulinei se face la aer într-onișă de ventilare în exsicator.

Eficiența insulinei se determină prin metoda biologică: după proprietatea de a micșora cantitatea de zahăr în sînge la iepurii sănătoși. Ca unitate de acțiune se ia acțiunea 0,04082 mg insulină cristalină (standardă), ea trebuie să fie de 24–26 UA în 1 mg.

Insulina cristalină. Insulina pentru injecții (*Insulinum pro injectionibus*) se prepară prin dizolvarea insulinei cristaline cu acțiunea 24–26 UA/ml în apă, acidulată cu acid clorhidric pînă la valoarea pH-ului 3,0–3,5. La soluție se adaugă solubilizator (1,6–1,8% glicerol) și conservant (0,25–0,3% fenol). Soluția se sterilizează filtrînd-o prin bujii bacteriene în condiții aseptice.

Preparatele insulinei cu acțiune prelungită. Deoarece durata acțiunii totale a unei doze de insulină atinge circa 6–8 ore, fiind administrată regulat, este mai adecvat de folosit formele ei medicamentoase (suspensii), ce au proprietăți de acțiune prelungită. Prolungirea se atinge prin adăugarea sărurilor de zinc, proteine și soluții tampon, ce modifică viteza acțiunii de micșorare a zahărului, "picul" acțiunii și durata acțiunii totale.

Toate suspensiile se prepară din insulină cristalină cu acțiunea nu mai mică de 22–23 UA în 1 mg. 1 ml de suspensie conține 40 sau 80 UA. Suspensia de zinc-insulină se prepară prin amestecarea a 3 volume de suspensie de zinc-insulină amorfă cu 7 volume de suspensie zinc-insulină cristalină. Protamina – ca albumina, dobândită din lapți de nisetru, conține pînă la 80% leucină, arginină și histidină, și de aceea are un mediu bazic. Pentru conservare la fiecare 100 ml se adaugă: în suspensia de zinc-insulină – 0,25–0,3 g de fenol, iar în suspensia de protamină-zinc-insulină, încă 1,4–1,8 g de glicerol. Toate suspensiile sînt de culoare albă sau aproape albă. Fiind lăsată în repaus, suspensia se precipită, iar, agitînd-o, se tulbură. Lichidul de deasupra precipitatului este incolor și transparent. Suspensiile insulinei se livrează în recipiente a cîte 5 ml, confectionate din sticlă neutră, astupate cu dopuri de cauciuc cu capac metalic vîlțuit. Înghețarea preparatului este interzisă. Lista B.

Un succes remarcabil în terapia cu insulină a trezit apariția a trei insuline cu acțiune prelungită – suspensii ale zinc-insulinei. Ele se prepară prin amestecarea soluțiilor sterile ale insulinei cristaline cu zinc clorid și soluția tampon. Schimbînd ordinea amestecării și durata, se pot precipita două fracții fizice de zinc-insulină: amorfă și cristalină. Suspensia zinc-insulinei amorfe (dimensiunile particulelor sub 2 μ m) se obține printr-o amestecare scurtă a soluțiilor, iar suspensia cristalină – amestecînd lent (30–40 rot/min.) timp de 18–20 ore. Astfel se obțin cristale de forma rombului cu dimensiuni de 10–40 μ m. Suspensiile de zinc-insulină sînt stabile într-un mediu neutru de pH. Componenta preparatelor la 100 UA a insulinei, mg: natriu acetat – 3,4, valoarea pH-ului 7,1–7,5, fenol – 0,25–0,3%. Administrate subcutanat, suspensiile de zinc-insulină treptat se absorb și duc la o micșorare a zahărului în sînge, durata căruia depinde de starea fizică a zinc-insulinei.

Suspensia zinc-insulină amorfă pentru injecții (Suspensio Zinci-insulini amorphi pro injectionibus) are o acțiune rapidă – peste 1–1,5 ore, însă comparativ scurtă – durata 10–12 ore.

Suspensia zinc-insulină cristalină pentru injecții (Suspensio Zinci-insulini crystallisati pro injectionibus) – preparat cu o acțiune mai îndelungată, micșorarea zahărului în sînge începe peste 6–8 ore, atinge picul maximal peste 16–20 ore și se prelungește 30–36 ore.

Insulina M și preparatele ei. În 1983 a fost elaborată tehnologia insulinei M, lipsită de proinsulină și proteine balast, care duc la mărirea reacțiilor imune ale organismului. Purificarea suplimentară a insulinei cristaline se face prin cromatografia repetată.

Insulina cristalină se dizolvă în etanol 40% prin adaosul de dinatriu etilendiaminoacetat, care leagă ionii de zinc și astfel măresc solubilitatea lui. Soluția concentrată de insulină se centrifughează și se adună pe anionitul AB-171-40/100. Eluarea insulinei se face cu soluția tampon amoniacală, care conține 40% etanol, natriu clorid, valoarea pH-ului 7,4-7,6. Se colectează fracțiile eluatului, care conțin insulină purificată cromatografic. Se cristalizează insulina din soluția tampon citrată, care conține zinc clorid și 20% etanol, la valoarea de pH 6,9 și 5,8. Se obține insulina înalt purificată cu acțiunea nu mai joasă de 26 UA/mg.

În baza suinsulinei M, obținută din pancreasul porcinelor, au fost create preparate, analoage insulinei cristaline, însă care se caracterizează prin acțiune antigenă mică. Soluția suinsulinei M (*Suinsulinum M*) în soluția tampon acetată, spre deosebire de soluția insulinei cristaline, are reacție nu acidă, ci neutră, valoarea pH-ului 7,0-7,5. Preparate cu acțiune prelungită sînt suspensiile: zinc-insulina M amorfă pentru injecții sau insulina-semilong, zinc-insulina cristalică pentru injecții sau insulina-ultralong și zinc-insulina M pentru injecții sau insulina-long.

Preparatele hormonilor sexuali. Hormonii sexuali feminini, produși de ovare, sînt derivați ai hidrocarbunii estran; componentele principale în ei – estrona (foliculina) și estradiola. Hormonii sexuali masculini, produși de testicule, sînt derivați ai altei hidrocarburi – androsteronul; principalul din ei – testosteronul. După structura chimică, atît hormonii sexuali feminini, cît și cei masculini fac parte din hormonii steroizi și sînt apropiați unul altuia.

Avînd în vedere dificultățile tehnice de preparare a lor din materie primă biologică în cantități satisfăcătoare, în prezent în practica medicală se utilizează pe larg hormonii sexuali feminini și masculini obținuți pe cale sintetică și analogii lor. Dintre preparatele oficinale ale hormonilor sexuali, produși pînă în prezent din materie primă biologică, pot fi numite numai preparatele hormonilor sexuali feminini.

Estrona (Oestronum). În ovarele bovinelor tăiate se află o cantitate neînsemnată de hormoni foliculari. De aceea ca sursă de producere accesibilă și ieftină este urina, care se colectează de la donatori (femei gravide sau animale care trebuie să fete). Urina se acidulează cu acid clorhidric și se extrage cu benzol sau eter. Operația dată se efectuează într-un extractor emailat la 0

amestecare continuă cu malaxorul. Extractul benzoic sau eteric se spală de stratul apos și se evaporă. Reziduul se dizolvă în etanol, apoi soluția etanolică se îngheață, fiind separată de impurități, se filtrează mai departe și filtratul se evaporă. Restul se extrage cu eter, eterul se evaporă, iar reziduul se supune unei purificări speciale. În rezultat se obține o pulbere cristalină albă a hormonului. Estrona este standardul pentru toate preparatele hormonilor feminini sexuali. Drept 1 UA se ia activitatea specifică (capabilă să provoace călduri (goana) la femela rozătoare) a 0,0001 mg de estronă. Preparatul se livrează în formă de soluție uleioasă (*Solutio Oestronum oleosa*) câte 1 ml pentru uz intramuscular, care conține 0,5 mg ori 1 mg de estronă (activitatea de 5000 sau 10 000 UA).

Estradiolul dipropionat (Oestradioli dipropionas). Estradiolul dipropionat puțin se descompune în țesuturile organismului, încet se resoarbe, încet se elimină și de aceea are acțiune mai îndelungată (o injecție în trei-cinci zile).

Se livrează în formă de soluție uleioasă 0,1% (*Solutio Oestradioli dipropionatis oleosa*) în fiole câte 1 ml, injecții intramusculare, are acțiune prelungită.

Preparatele hormonilor sexuali feminini se folosesc în caz de insuficiență a funcției secreției interne a ovarelor și la dezvoltarea insuficientă genitală generală. Toate preparatele date fac parte din lista B.

Preparatele hipofizei. Hipofiza este alcătuită din mai multe părți, principalele dintre care sînt partea anterioară și cea posterioară, ce produc hormoni complet diferiți. Hormonii părții anterioare au acțiune asupra creșterii organismului, metabolismului glucidic și lipidic, asupra altor glande endocrine. Partea posterioară de asemenea este locul de producere a cîtorva hormoni principali, care acționează asupra eliminării urinei, presiunii sanguine, musculaturii vasculare (în special a uterului), și asupra metabolismului glucidic. Hormonii hipofizei prezintă substanțe proteice și sub acțiunea enzimelor proteolitice pierd activitatea lor.

Preparatele hipofizei anterioare. Din hipofiza anterioară a bovinelor tăiate se prepară următoarele medicamente: corticotropina pentru injecții sau hormonul adrenocorticotropin pentru injecții (*Corticotropinum pro injectionibus, Hormonum adrenocorticotropinum pro injectionibus*), prolactina (*Prolactinum*). Prepararea lor are loc în ansamblu după o schemă tehnologică, propusă de G.K.Korotaev și V.A.Livșiș. În cazul dat carnea tocată, obținută din părțile proaspăt înghețate ale antehipofizei, se amestecă cu două părți de apă, apoi se adaugă 8 părți de acetonă, acidulată cu acid clorhidric, și se macerează timp de 1,5 ore prin amestecare. Extractul se separă de șrot prin centrifugare. Din extractul transparent substanțele active se sedimentează prin

mărirea concentrației de acetonă pînă la 90% și se precipitează timp de 12 ore la rece (nu mai sus de 0°C). Soluția-mamă se filtrează, precipitatul se spală pe filtrul Nutsche cu acetonă și se usucă.

Prolactina. Pulberea acetonică și acidulată se dizolvă în soluția de 0,6% acid acetic din raportul de 50 g la 1 l de soluție. Se aduce la un pH 2,8–3,0 cu ajutorul soluției de 10% de natriu hidroxid. Soluția devine tulbure; precipitarea lactinei se activează prin adaosul soluției saturate de natriu clorid (60 ml la 1 l) și sedimentare timp de 3 ore. Precipitatul uscat separat prin centrifugare, numit prolactină, actualmente nu se administrează, iar filtratul obținut se folosește pentru prepararea corticotropinei.

Corticotropina. După separarea lactinei în soluție se fixează un pH de 5,5 cu o soluție apoasă de amoniac și se sedimentează timp de 12 ore la temperatura de 10–15°C. Precipitatul obținut se separă prin centrifugare și se înlătură. Soluția se diluează cu apă de 10 ori și se trece printr-o coloană ce conține KM-sefadex K-25 (cationitul KM-sefadex se aduce preliminar cu soluție tampon de 0,1 M de amoniu acetat la pH 5,5). Viteza de scurgere prin coloană se menține în limitele de 100–120 cm/oră. Spre finalul procesului coloana se spală cu soluția tampon 0,1 M de amoniu acetat. Corticotropina mai apoi este desorbată de la KM-sefadex, trecînd prin coloană o soluție tampon 2 M de amoniu acetat cu pH 6,2. În eluat se adaugă cisteină hidroclorid în raportul 1 g/l. Soluția se termostatează la 90°C timp de 20 ore. Soluția fierbinte se filtrează prin filtrul Zeithz, se răcește și se toarnă în etanol răcit la 3–5°C. Pentru sedimentarea precipitatului soluția se lasă peste noapte la rece. Precipitatul se separă prin centrifugare. Purificarea deplină a corticotropinei se efectuează prin cromatografie cu sefadex K-25. Pentru aceasta precipitatul etanolic sec se dizolvă în soluție de acid acetic 0,6% (raportul 1 g/0,11). Soluția se trece prin coloana plină cu sefadex K-25, și se eluează cu soluție de acid acetic 0,6%. Apariția corticotropinei în eluat se fixează la spectrofotometru. Frația care conține corticotropină se toarnă în chiuvete, se îngheață și se usucă prin liofilizare. Pulberea uscată este standardizată și folosită pentru prepararea formelor medicamentoase: corticotropina pentru injecții și suspensia zinc-corticotropină (*Suspensio zinc-corticotropinum*).

Corticotropina pentru injecții prezintă o pulbere sterilă, care este dizolvată ex tempore în soluția de natriu clorid 0,9%. Livrarea se face în flacoane pline cu 40 UA. Corticotropina pentru injecții se prepară dizolvînd preparatul în apă pentru injecții. Soluția se filtrează prin filtre bacteriene în condiții aseptice. Se toarnă cîte 0,5 ml în flacoane de 5 ml și se sublimează. Flacoanele uscate se închid cu dopuri de cauciuc și vâlțate cu căpăcele metalice.

Suspensia zinc-corticotropină pentru injecții se livrează în flacoane câte 5 ml și conține 100 UA în flacon. Este un preparat cu acțiune prelungită. Preparatul prezintă o suspensie fină, de culoare albă, ce nu conține particule aglomerate care nu se desfac prin agitare. Fiind lăsată în repaus, suspensia se sedimentează, lichidul deasupra precipitatului devine incolor și transparent. Suspensia se prepară prin dizolvarea corticotropinei în soluția de acid clorhidric de 0,01 M și adaosul suplimentar al clorurii de zinc, conservantului (nipagină) și soluția de kaliu hidroxid pînă la pH 7,5–8,0.

Preparatele hormonilor gonadotropi. Gonadotrofina corială (*Honadotropinum chorionicum*). Preparatul conține hormoni gonadotropi. Se obține nu din glande, ci din urina femeilor însărcinate. Urina proaspătă în prima perioadă de graviditate a femeilor se acidulează cu acid acetic pînă la un mediu slab acid, se filtrează și se concentrează în aparatul sub vid la temperatura de 35–40°C pînă la a zecea parte din volumul inițial. La restul obținut după răcire se aduc patru volume de etanol de 95%. Apare un precipitat mare, care este transferat pe filtru, spălat cu alcool și eter. Hormonul brut obținut se purifică mai departe prin diferite metode. Una din metode este că materia brută se dizolvă într-o cantitate de zece ori mai mare de apă și se centrifughează. La soluție se adaugă un reactiv, alcătuit din amoniu clorid și magneziu clorid, mai apoi soluția de amoniac pînă la mediu bazic, pentru precipitarea fosfatului urinei. Precipitatul se filtrează, iar la filtrat se adaugă patru volume de etanol. Precipitatul obținut se strînge pe filtru, se spală treptat cu etanol și eter, se usucă în exsicator deasupra acidului sulfuric sau calciului clorid și se standardizează pe șobolani masculi imaturi sexual. Mai departe prepararea soluției cu conținut de 500, 1000 sau 2000 UA în flacoane se efectuează pe schema descrisă pentru corticotropină. Preparatul prezintă o pulbere sterilă liofilizată, care se dizolvă ex tempore în soluția izotonică de natriu clorid.

Preparatul conține hormonul luteinizant steril, care contribuie la femei la transferarea foliculei dezvoltate în corpul galben și prelungește astfel termenul lui de ființare, iar la bărbați – stimulează funcția celulelor interstițiale ale testiculelor. Administrare intramusculară. Lista B.

Preparatele hipofizei posterioare. Adiurecrina (*Adiurecrinum*). Se prepară din partea posterioară a hipofizei bovinelor tăiate. Preparatul conține toți hormonii, produși de partea posterioară a hipofizei, bunăoară hormonul adiurecrin ce acționează asupra metabolismului mineral-apos. Din cauza pierderii rapide a activității, imediat după tăierea vitelor hipofiza se încarcă în acetonă pentru conservare. Înainte de producere hipofiza se scoate din acetonă

și se separă partea posterioară. Materia mădărită se aranjează pe talerele emailate și se usucă în dulapul de uscare cu vid la temperatura de pînă la 40°C. Masa uscată mai apoi se degresează cu benzen în aparatul Sokslet. Restul extractului se înlătură prin uscarea materiei sub vid, după ce se pulverizează în moara cu bile și se standardizează pe un uter de cobai. Astfel preparatul reprezintă glande uscate și mărunțite, fiind numai degresate (*Pulvis posterioris glandulae pituitariae*). Este o pulbere amorfă, de culoare surie, insolubilă în apă și alți solvenți obișnuiți: 1 mg de preparat conține 1 UA. Conservarea - în vase bine închise, la rece, în loc uscat.

Administrarea: în caz de diabet hipofizar și enurezis. Se aspiră intranasal cîte 0,03-0,05 g. Lista B.

Pituitrina (*Pituitrinum*). Se separă din adiurecrină. Ultima se macerează de două ori cu o soluție de acid acetic 0,25% la temperatura de 40°C prin agitare activă. Extractele unite se filtrează și din filtrat se separă proteinele cu ajutorul soluției dializate de fier cloroxid. Precipitatul se filtrează. Pentru separarea surplusului de fier la filtrat se adaugă natriu hidrocarbonat pînă la un mediu slab alcalin. Lichidul se filtrează, se acidulează cu acid acetic la un pH 3,0-4,0, se conservează cu fenol 0,3%. Se ambalează în fiole de 1 ml în condiții aseptice. Preparatul prezintă un lichid incolor, transparent, cu mediu acid. 1 ml de preparat conține 5 sau 10 UA. Se folosește ca uterotonice. Se recomandă de asemenea în caz de diabet hipofizar și enurezis. Lista B. Administrarea: subcutanat sau intramuscular cîte 5-10 UA.

14.1.5. Preparatele enzimelor

Fermenții sînt o grupă specifică de proteine, ce intră în componența celulelor și țesuturilor organismelor animaliere și au rolul de catalizatori biologici. Ei utilizează reacțiile biochimice, care în lipsa lor s-ar fi petrecut cu o viteză foarte mică.

Dintre proprietățile cele mai caracteristice ale fermenților se deosebesc termolabilitatea, fidelitatea către schimbul mediului reactiv și o acțiune specifică exprimată esențial. La încălzirea de circa 50°C acțiunea fermenților scade simțitor, iar la 80°C ei de obicei pierd definitiv proprietățile lor de catalizatori. Gradul inactivității fermentului depinde și de durata acțiunii termice. Pentru majoritatea fermenților, separați din celulele și țesuturile animalelor, temperatura optimă este de 37-40°C. Activitatea fermenților scade brusc în dependență de pH-ul mediului. Pentru fiecare ferment există o mărime op-

timă a mediului pH. Fiecare ferment, de regulă, acționează la un anumit substrat sau tip de legătură chimică în moleculă.

Fermenții mucoasei stomacului. *Pepsina* (*Pepsinum*). Se produce din stomacul de porc. Mucoasa stomacului, împreună cu stratul submucos se desparte de alte țesuturi, se spală cu apă caldă (nu mai sus de 40°C), se trece prin mașina de tocat carne și în vase emailate sau de porțelan se aduce cu soluție de acid clorhidric de 0,5% din raportul: 4 părți extragent la o parte de mucozitate. Amestecul se macerează timp de 18 ore la temperatura 40°C, agitîndu-l des. După aceea se strecoară și filtratul se degresează, agitînd de două ori cu benzen sau eter.

În continuare extractul apos de pepsină se concentrează sub vid la o temperatură nu mai mare de 40°C pînă la extract dens, după ce masa obținută se amestecă cu zahăr lactic. E mai bine dacă pepsina se separă de substanțe auxiliare. Pentru aceasta la extractul apos se adaugă soluție de amoniac 0,1 M pînă la mediu slab alcalin, apoi suspensia proaspătă, cu adaos de soluție de amoniac, cu scopul menținerii mediului slab alcalin. Suspensia fosfată este obținută prin amestecarea soluției de calciu clorid de 10% cu un volum egal de soluție de natriu bifosfat cu pH - 5,5. După adaosul suspensiei de fosfat lichidul se amestecă și se lasă pe 5-6 ore. Astfel pepsina, separată din soluție cu ajutorul amoniacului, se absoarbe la suprafață în suspensia fină de calciu fosfat și ambele cad în precipitat. Pentru a preîntîmpina eluarea (trecerea indirectă a fermentului în soluție), se toarnă din nou amoniac, cu scopul de a păstra mediul reacției necesare. Lichidul se decantează de pe precipitat prin sifonare, precipitatul se agită cu apă purificată, se decantează, după aceea se trece pe filtrul Nutsche și după spălare se absoarbe. Precipitatul se tratează cu soluție de acid citric 4%. Prin aceasta calciul fosfat se transformă în calciu citrat insolubil, iar pepsina se filtrează. Precipitatul se spală cu apă, apele de la spălare se unesc la filtrat, după ce se adaugă o cantitate de amoniac 1 M, ca lichidul să aibă pH-ul 2,4-2,6. Apoi se aduce o cantitate de cinci ori mai mare de amestec etanol-eter (raport echivalent). Cade un precipitat alb, care se culege pe filtru și aici se spală mai înfii cu o cantitate de amestec de etanol-eter. După spălare precipitatul se usucă repede într-un curent de aer cald. Această metodă de purificare a pepsinei a fost propusă de A.Ia.Danilevski.

Purificarea pepsinei poate fi efectuată de asemenea prin dializă și prin salifiere.

După controlul activității digestibilității pepsina obținută se diluează cu zahăr lactic pînă la un raport de 1 : 100. Cu același scop este acceptată

utilizarea zahărului obișnuit. Preparatul obținut prezintă o pulbere albă sau gălbuie, cu gust slab acriu și miros slab specific. Este complet solubil în apă (coloid); soluția este străvezie și puțin tulbure, însă nu formează precipitat. Mediul soluției de 2% este slab acid. Umiditatea în preparat nu este mai mare de 1%. Trebuie să fie lipsit de flora microbiană patogenă, saprofiiții sînt admiși nu mai mult de 2000 colonii într-un gram.

Preparatul se ambalează în borcănășe de sticlă închise etanș sau în borcănășe metalice inoxidabile în care se află saci de pergament. Conservarea – la loc uscat și temperatura de 2 – 15°C. O dată în an se controlează acțiunea sa. Pepsina amestecată cu betaină clorhidrată (1 + 4) este cunoscută sub denumirea de acidin-pepsină (*Acidin-pepsin*). Livrarea: comprimate cîte 0,5 și 0,25 g. În stomac betaina clorhidrată se hidrolizează ușor și se separă acidul clorhidric.

Sucul gastric. Sucurile digestive ale animalelor și omului trebuie primate ca soluții de fermenți naturali, care conțin o cantitate mai mică de impurități decît extractele obținute artificial. Fiind asigurate cu metode progresiste, sucurile, ca preparate medicamentoase, pot fi produse în cantități îndestulătoare. Printre aceste preparate poate fi numit sucul gastric natural (*Succus gastricus naturalis*), obținut prin metoda propusă de I.P.Pavlov de la ciini sănătoși. Cu acest scop se fixează fistula stomacală combinată cu esofagotomia. Fiind astfel operați, ciinii pot înghiți bucăți de carne, iar ele împreună cu saliva cad afară prin gaura esofagului fixată de pielea gîtului și în stomac nu nimeresc. Sucul gastric "cules" astfel prin hrana imaginară se deosebește prin puritatea sa. Ca conservant la sucul obținut se adaugă acid salicilic în cantitate de 0,03–0,4%.

Preparatul finit prezintă un lichid transparent, incolor, cu gust acriu și miros specific. Conține proteine, bunăoară nucleoproteine, fermenți – pepsina, himozina și lipaza – și de asemenea acid clorhidric în cantitate 0,5%; pH-ul 0,8–1,0. Din substanțele neorganice, în afară de HCl, sucul natural conține cloruri (NaCl, KCl, NH₄Cl), fosfați, sulfați și o cantitate neînsemnată de hidrogen tiocionat. Sucul gastric se ambalează în flacoane de cîte 100 ml, se păstrează la temperatura de 2–10°C la loc ferit de lumină. Durata păstrării – 6 luni. Fiind înghețat, sucul gastric natural elimină precipitat de pepsină, care mai apoi din nou se dizolvă în el la temperatura camerei.

Se folosește de asemenea sucul gastric artificial (*Succus gastricus artificialis*) – extract apos al mucoasei stomacului porcinelor, acidulat cu acid clorhidric.

Preparatele enzimelor glandei pancreas. Pancreatina (Pancreatinum). Pentru a dobîndi pancreatina, pancreasurile proaspete sau înghețate colectate

de la bovine sau porcine (îndeosebi) se trec prin mașina de tocat carne, se presează și sucul scurs se precipită cu etanol. Precipitatul se spală cu etanol, etier, se usucă și se triturează în pulbere. Se controlează activitatea tripsinei și se diluează cu zahăr lactic pînă se obține un preparat cu activitate de 25 UA. Randamentul preparatului poate fi mărit, dacă glandele tocate mai înfii vor fi aduse la o aciditate anumită (pH 4,5), adăugînd un amestec tampon, masa se amestecă cu nisip și se presează. Activitatea proteolitică a preparatului poate fi mărită din contul acțiunii enterochinazei și a ionului de Ca^{++} (CaCl_2).

Preparatul prezintă o pulbere de culoare gălbuie. În apă se dizolvă parțial. Reacționînd cu proteinele în mediu slab alcalin, preparatul în prezența tripsinei se descompune, fiind astfel lipsit de proprietățile lui fizice. Astfel, cazeina pierde proprietatea de a se precipita cînd soluția se acidulează, iar gelatina – proprietatea de a forma gel, la răcirea soluției, și vîscozitatea. Acționînd asupra mucilagiului de amidon, preparatul în prezența amilazei îl transformă în zahăr, pierde proprietatea coloidală și proprietatea de a colora soluția în albastru cu soluție de iod. Conservarea: în borcănășe de sticlă la loc rece și uscat.

Este întrebuițat în formă de pulbere sau comprimate la tratarea pancreatitelor și la dereglările digestive, legate de disfuncția ficatului și a pancreasului.

Tehnologia preparatelor enzimelor din pancreasul bovinelor: dezoxiribonucleazei (DRNC), ribonucleazei (RNC), tripsinei, chemotripsinei, inhibitorilor proteazei – pantripinei și insulinei. Principiul producerii lor se bazează pe faptul că pancreasul tocat se supune autolizei, pentru ce se amestecă cu jumătate de cantitate de apă și se lasă pe 18 ore la temperatura 12°C. Mai apoi în reactorul dotat cu malaxor el se extrage prin bismacerare cu apă, acidulată cu acid ortofosforic pînă la un pH 2,0–2,5 la temperatura de pînă la 5°C. Prima macerare se efectuează cu o cantitate dublă de apă timp de 16 ore, a doua – cu cantitate ordinară. Extractele se separă de șrot prin centrifugare și se unesc. Șrotul se folosește pentru producerea insulinei, iar din extract se salifiază enzimele cu concentrații diferite de amoniu sulfat (DRNC și RNC), adăugînd amoniu sulfat cristalic pînă la un grad anumit de saturare prin amestecare și răcire. Filtratul se folosește pentru obținerea chimopsinei, tripsinei și pantripinei. Precipitatul se dizolvă în apă (1 : 4) și în soluția apoasă se precipită substanțele balast prin adăugarea de amoniu sulfat. Precipitatul se înlătură, iar la filtrat se adaugă soluția de natriu hidroxid 5M pînă la pH 4,5 și se salifiază DRNC, adăugînd lent soluția saturată de amoniu sulfat pînă la gradul de saturare 0,4. Precipitatul DRNC se separă și

se supune purificării mai profunde. Din filtrat se precipită DRNC prin salifiere cu amoniu sulfat pînă la un grad de saturare 0,8. Precipitatul care conține RNC amorfă se răcește la temperatura de 4–5°C timp de 40–48 ore, lichidul se sifonează, iar precipitatul se separă pe filtrul Nutsche sau prin centrifugare. RNC obținută se purifică. Din filtrat, care conține complexul de enzime, se salifică chemotripsina, tripsina și pantripina cu amoniu sulfat la gradul de saturare egal cu 0,7.

Din suma enzimelor se obține chemotripsinogen inactiv. Cu acest scop precipitatul se dizolvă în apă acidulată cu acid sulfuric la un pH 3,0, temperatura nu mai sus de 5°C și se adaugă încet prin amestecare soluție de amoniu sulfat. Apoi se adaugă soluția de natriu hidroxid 5 M pînă la pH 5,0 și se menține la temperatura camerei pînă la precipitarea deplină a chemotripsinogenului cristalic.

Din filtrat și apele de spălare, obținute după separarea chemotripsinogenului, se separă tripsinogenul prin salifiere cu amoniu sulfat și acidulare cu acid sulfuric 5 M pînă la pH 3,0.

Filtratul, rămas după separarea tripsinei, se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 2,5 la temperatura 5°C. Din filtratul acidulat prin adaos de magneziu sulfat cristalic se salifică pantripina împreună cu proteinele balast. Ultimele se separă prin coagulare, încălzind soluția pînă la 90°C timp de un minut și răcind-o imediat pînă la 20–25°C. Precipitatul substanțelor balast se separă prin filtrare. La filtrat, unit cu apele de spălare, prin amestecare lentă se adaugă amoniu sulfat cristalic și se precipită timp de 12 ore la temperatura camerei. Ca rezultat se formează două precipitate: amorf și cristalin. Precipitatul amorf întunecat de pantripină se separă de cel cristalin cu proteine balast. Precipitatul pantripinei se dizolvă în apă și se dializează. La finele dializei soluția se filtrează, se standardizează pe reziduu uscat și acțiunea de inhibare a pantripinei. Se sterilizează prin filtrare, se dozează în flacoane și se usucă prin sublimare.

Purificarea enzimelor individuale continuă cîteva zile și constă dintr-un șir de operații ce se repetă multiplu.

Salifierea triplă a enzimelor cu amoniu sulfat se efectuează pînă la un grad de salifiere diferit, schimbînd valorile pH-ului. De fiecare dată anterior se separă substanțele balast precipitîndu-le cu amoniu sulfat de concentrație mai mică decît cea folosită la salifierea enzimelor, apoi se efectuează recristalizarea de cinci ori a enzimelor. Chemotripsinogenul și tripsinogenul se activează pînă la obținerea chemotripsinei și tripsinei în soluțiile tampon corespunzătoare la temperaturi joase, adăugînd un cristal de tripsină. Desalifierea

enzimelor se face prin dializă prin membrană de celofan. Ioni sulfati se precipită cu bariu clorid, iar surplusul ionilor de bariu se separă pe cationitul KU-2. În soluțiile desalifiate ale fermentilor se stabilește pH-ul necesar, se determină concentrația substanței uscate și se diluează cu apă purificată, în corespundere cu conținutul final al substanței seci în flacoane. Soluțiile diluate se filtrează prin filtrele de sterilizare, se dozează în flacoane și se supun uscării prin sublimare.

Dezoxiribonucleaza (*Deoxyribonucleasa*) prezintă o pulbere albă liofilizată, ușor solubilă în apă; valoarea pH-ului soluției apoase se află în limitele 3,0–5,5. În soluțiile apoase enzima este insolubilă (termenul valabil 12 ore), sensibilă la temperatură, se inactivează la 55°C. Activitatea se determină prin obținerea produselor solubile în acid, eliberate de preparat din DNA în condiții anumite și se exprimă în UA. În 1 mg de preparat trebuie să fie nu mai puțin de 1 700 UA. Livrarea: în recipiente închise etanș câte 5, 10, 25 și 50 mg. Conservarea: în loc uscat, ferit de lumină, la temperatura de până la 20°C. Se folosește ca remediu de depolimerizare și lichefierea puroiului, reține dezvoltarea virusurilor, care conțin DNA (herpes, adenovirus etc.). Se recomandă în formă de aerosoli pentru inhalatii.

Ribonucleaza amorfă (*Ribonucleasum amorphum*) – pulbere liofilizată albă, hidrosolubilă. Acțiunea se determină biologic după cantitatea de substanțe solubile în acid, eliberate de preparat în urma hidrolizei acidului ribonucleic în condiții anumite. 1 UA corespunde 1 mg de preparat. Livrarea: în flacoane închise etanș câte 10, 25, 50 mg. Conservarea: la loc ferit de lumină, la temperatura nu mai sus de 15°C. Folosire locală în formă de aerosoli pentru inhalatii, intrapleural, intramuscular la boli urmate de procese purulente, la țesuturi necrotizate.

Chemotripsina cristalină (*Chimotripsinum crystallisatum*) prezintă o pulbere albă, ușor solubilă în apă, valoarea pH-ului soluției apoase de 0,2% în limitele 4,5–6,5. Soluțiile apoase se inactivează ușor. Livrarea: în recipiente închise etanș, care conțin câte 5 și 10 mg de chemotripsină cristalină. Conservarea: în loc răcoros (nu mai sus de 10°C), ferit de lumină. Administrarea ca la ribonuclează.

Tripsina cristalină (*Trypsinum crystallisatum*) prezintă o masă poroasă sau pulbere de culoare albă, ușor solubilă în apă, valoarea pH-ului soluției apoase de 0,2% în limitele 3,0–3,5. În soluțiile neutre și cele bazice preparatul se inactivează ușor. Livrarea: în recipiente închise ermetic sau în fiole câte 5 și 10 mg. Conservarea: la temperatura sub 10°C. Administrarea ca la chemotripsină.

Pantripina (*Pantrypinum*) – inhibitor de proteaze (tripsină, chemotripsină etc.) – pulbere liofilizată de culoare gălbuie, ușor solubilă în apă.

Standardizarea biologică prin posibilitatea de a scădea acțiunea tripsinei. 1 g de preparat conține nu mai puțin de 650 UA. Livrarea: în flacoane închise etanș câte 6, 12, 15, 20 și 30 UA. Conservarea: la loc uscat, ferit de lumină, la temperatura nu mai sus de 20°C. Administrarea: intravenos în caz de pancreatită.

Preparatele bilei. *Bila conservată medicinală* (*Chole conservata medicata*) sau *biliarina* (*Biliarinum*). Preparatul conține bila naturală a animalelor sacrificate. Bila proaspăt colectată sau amestecul ei cu bila extrasă din vezicula biliară, după menținerea lor timp de 3 zile la frigider (raportul 3 : 1), se filtrează și la fiecare litru de bilă filtrată se adaugă amestec de stabilizatori, antiseptice și mirositoare în următoarele cantități: etanol 96% 200 ml, formalină sau lizoform 2 ml, soluție etanolică de furacilină (1 g de furacilină în 1,5 l etanol de 70%) 20 ml, esență mirositoare pînă la 4 ml. Amestecul se agită puternic, după 3 zile de menținere la temperatura camerei se ambalează în condiții aseptice în flacoane sterile câte 250 ml și se păstrează la 60–63°C timp de 1,15–1,30 ore. Se folosește ca compres analgezic la artrite cronice, spondiloartrite ș. a.

Preparatele enzimelor testiculelor. *Ronidaza* (*Ronidasum*) – preparat ce conține enzima hialuronidaza. Se produce din testiculele bovinelor sexuale mature. Testiculele se tratează cu soluție de fenol 2% timp de 5–15 minute, se spală minuțios, se scoate membrana și se trec prin mașina de tocat carne. Testiculele tocate se umplu cu soluție fiziologică, care conține 0,25% cloroform în raportul de 1,0 : 0,5 și se extrage ronidaza, amestecînd conținutul 35–40 minute. Extractul se separă prin filtrare, precipitatul se stoarce la presa hidraulică, lichidul scurs se unește cu extractul, se împarte în casete din inoxi, se usucă prin sublimare. Preparatul uscat se macină prin moara cu bile, se divizează în recipiente de 5 și 10 g, se închid etanș. Păstrarea: la loc ferit de lumină la temperatura camerei. Se administrează la tratarea cicatricelor (combustice postoperatorii) contracturilor articulare.

Lidaza (*Lidazum*) este un preparat cu acțiunea hialuronidazei. Substratul specific al hialuronidazei este acidul hialuronic, ce face parte din grupa mucopolizaharidelor (mucopoliglucidelor). Însemnătatea lui biologică constă în aceea, că el este o substanță liantă a țesutului conjunctiv. Hialuronidaza descompune acidul hialuronic în glucozamină și acid glucuronic astfel micșorînd vîscozitatea hialuronidazei ce mărește penetrația țesuturilor, ușurînd mișcarea lichidelor în spațiul intercelular.

Pentru prepararea lidazei testiculele bovinelor tocate se tratează cu 0,1 M soluție de acid acetic în raport de 1 : 2 la temperatura 10°C și se amestecă 4 ore. Lichidul de deasupra se separă și cu acetonă se precipită hialuronidaza. Precipitatul se dizolvă în apă și procesul precipitării cu acetonă se repetă de 3 ori. Precipitatul purificat al hialuronidazei, eliberat de acetonă, se dizolvă în apă, se filtrează prin filtre de sterilizare în flacoane, cu conținut de 64 UC de substanță sterilă și se usucă prin sublimare.

Preparatul prezintă o masă poroasă de culoare galbenă-deschis sau aurie, ușor solubilă în apă. Conservarea: la loc ferit de lumină, la temperatura de pînă la 15°C. Livrarea: în fiole a cîte 0,1 g de substanță sterilă. Înainte de administrare conținutul fiolei se dizolvă în 1 ml soluție de novocaină 0,5%. Administrarea: intramuscular sau subcutanat pentru ramolierea cicatricelor, înălțurarea sau micșorarea contracțiilor, absorbția hematoamelor.

Preparatele aminoacizilor. Din această grupă de preparate fac parte aminopeptida (*aminopeptidum*), hidrolizina L-103 (*Hydrolysinum L-103*), hidrolizatul de cazeină (*Hydrolysatum caseini*) ș. a.

Hidrolizina L-103 (*Hydrolysinum L-103*). Preparatul se obține în urma hidrolizei acide a proteinelor din sîngele bovinelor. În reactor se încarcă 100 kg de produs (sînge și cheaguri de sînge fragmentate), se toarnă 175 l de apă pură și 28 kg acid clorhidric cu o densitate de 1,18–1,19 și se efectuează hidroliza la temperatura 115–120°C timp de 3 ore fiind amestecate. Sfîrșitul hidrolizei se determină după conținutul azotului din amine (nu mai puțin de 40% față de azotul general). Hidrolizatul acid se filtrează și pentru neutralizare se trece prin vase speciale, pline cu rășini schimbătoare de ioni; pH-ul hidrolizatului după neutralizare trebuie să fie în limitele 6,6–7,4. Pentru eliminarea hidrolizatului din stratul de rășini, prin el se trece apă pură. Hidrolizatul neutru se sterilizează în autoclavă la presiunea de 1,2 atm. timp de 30 min. sau la presiunea de 1 atm. timp de o oră. La hidrolizatul steril se aduce soluția sterilă de glucoză din raportul 20 g substanță la 1 l hidrolizat, după ce hidrolizatul se filtrează prin filtrul Salnikov.

Hidrolizatul se dozează steril în fiole sau flacoane închise etanș cîte 0,25 și 0,5 l.

Hidrolizatul de cazeină (*Hydrolysatum caseini*). Preparatul se obține în urma hidrolizei acide a cazeinei. Conține toți acizii nesubstituiți și se utilizează concomitent cu hidrolizina, ca sursă de proteine pentru nutriția parenterală.

14.1.6. Preparatele cu acțiune-nespecifică

Pantocrina (Pantocrinum) – extract alcoolic din coarnele (pantele) tinere ale cerbului cu pete sau maralului. Pantele mai întâi se opăresc cu vaporii acuiți, se curăță de lână și piele, se taie cu un ferăstrău disc în bucăți cu grosimea 3–4 mm, mai apoi se mărunțesc în pulbere grosioară cu dezintegratorul. Pantele mărunțite se extrag de patru ori timp de trei zile cu 50% etanol acidulat cu acid acetic (0,5%). Se amestecă periodic. Extragentul se ia din raportul la 1 kg de produs 3,5 l pentru prima extracție, 3 l – pentru cea de a doua, 2,5 pentru cea de a treia și 2 l pentru ultima. Extractele se sedimentează la temperatura de circa 0°C timp de 3–5 zile pentru a le purifica de proteine, după aceea ele se filtrează și se aduce o așa cantitate de etanol de 50%, ca volumul preparatului să fie de 9 l la fiecare kilogram de pante. Apoi se controlează pH-ul extractului, care trebuie să fie în limitele 5,4–5,8. În caz de necesitate se adaugă acid acetic sau natriu hidroxid. Reziduul uscat trebuie să fie în limita 0,65–0,85%. După aceasta soluția se filtrează și se ambalează în fiole de 1 ml sau în flacoane de câte 50 ml. În cazul de la urmă la extract se adaugă pentru miros o esență din raportul 1 ml la 1 l de preparat. Pantocrina se folosește în caz de neurastenii, surmenaj genital, hipotonie, impotență sexuală, miastenii cardiacă. Remediul este împrumutat din medicina chinezească, unde pantele sînt foarte populare; se întrebuințează ca pulberi și infuzii (pe apă și etanol).

Rantarina (Rantarinum) este un extract etanolic din pantele renului recomandat cu scop curativ și profilactic în aceleași cazuri ca și pantocrina. Extractul fluid (1 : 1) din pantele cerbilor nordici masculi se obține prin repercolare cu etanol 40%. Prezintă o soluție opacă, de culoare cafenie-deschis cu miros specific. Se folosește ca substanță inițială pentru prepararea comprimatelor: rantarină – 0,5 ml, zahăr lactic – 0,2 g, substanțe auxiliare (amidon, talc, calciu stearat) – pînă la obținerea comprimatelor cu masa 0,25 g.

Vitohepatul (Vitohepatum) – extract apos purificat din ficatul proaspăt al bovinelor. Ficatul tocat se tratează de două ori cu soluția tampon fosfat (valoarea pH-ului 7,5–8,0), încălzind și amestecînd de fiecare dată timp de o oră. La începutul extracției timp de 15 min. temperatura se ridică pînă la 110–120°C. Prelucrarea termică (coagularea) eliberează extractul de proteine. Extractul apos se separă prin filtrare sau centrifugare și presarea ulterioară a fazei solide la presa hidraulică. Extractele se unesc, se răcesc pînă la 18–20°C, se adaugă amoniu sulfat cristalin, se amestecă și se lasă să se sedimenteze timp

de 24 ore. Precipitatul amorf obținut se separă de faza lichidă prin filtrare, apoi se dizolvă în etanol de 70%, încălzind pînă la temperatura 60°C. Soluția se concentrează sub vid pînă la 1/15 parte din volumul inițial, se degresează cu eter. Substanțele active se adsorb pe cărbune activat. Desorbția se efectuează cu etanol 77%. Eluatul se vaporizează în vid la temperatura 18–30°C pînă la separarea deplină a etanolului. Extractul apos se filtrează prin filtre de sterilizare și se divizează în fiole cîte 2 ml.

Vitohepatul prezintă un lichid transparent de culoare galbenă, valoarea pH-ului 5,0–6,0, conservant – fenol (0,25–0,3%). Standardizarea după ciancobalamină (vitamina B₁₂) – 10 μg/1 ml. Preparatul conține de asemenea acid folic și alți factori antianemici. Conservarea: la loc ferit de lumină la temperatura nu mai sus de 20°C, înghețarea este interzisă. Administrarea: remediu antianemic.

14.2. ENZIME SINTETIZATE PE CALE MICROBIOLOGICĂ

Obținerea enzimelor din culturile microorganismelor este cu perspectivă, deoarece sursa de materie primă este nemărginită – micobacteriile și actinomicetele. Posibilități mari se deschid la selectarea și mutageneza artificială a producătorilor pentru biosinteza dirijată a enzimelor speciale. Metodele biosintetice se deosebesc prin randamentul mare din contul capacității microorganismelor de a se înmulți intens. Se cunosc bacterii, care se divizează fiecare 30–60 minute, ca rezultat are loc o cumulare activă a produselor necesare în biomasă sau mediul cultural. De aceea, cu toate că au un șir de factori limitanți, metodele biotehnologice sînt economic mai eficace decît metodele de obținere a substanțelor biologic active din produsul animalier deficitar și costisitor.

Procesul biotehnologic include un lucru mare de pregătire: purificarea și sterilizarea aerului, vaselor și aparatelor; pregătirea mediului nutritiv pentru biosinteză și sterilizarea lui; cultivarea materialului de însămînțare a culturii inițiale. Însămînțarea mediului nutritiv de producere și dezvoltarea microorganismelor (producătorilor de enzime) se face în fermentatoare. Cultivarea microorganismelor se efectuează în general prin metoda profundă în mediul nutritiv lichid la valori stricte de pH, timp și temperatură, suflînd aer steril. Majoritatea enzimelor de proveniență industrială se atribuie la cele excelulare, de aceea se cumulează în lichidul cultural ce micșorează considerabil separarea lor (fig. 111). Lichidul cultural se separă de la particulele

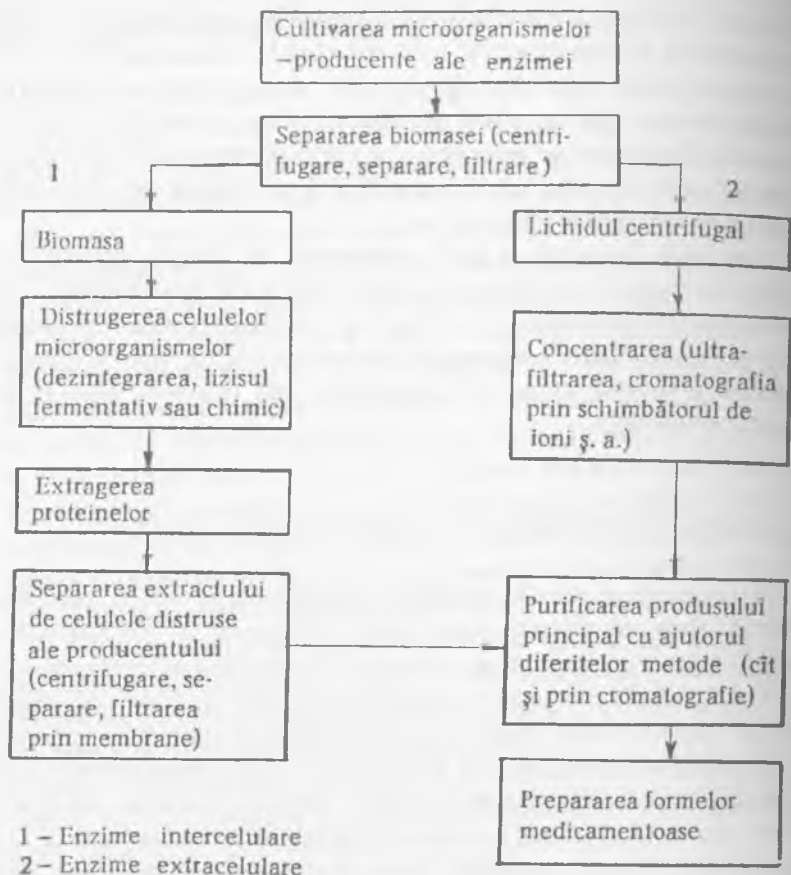


Fig. 111. Schema de obținere a enzimelor prin metodele biotehnologice

miceliului filtrându-l prin materiale sintetice întrebuințate în industria alimentară și sînt stabile mecanic și chimic. Pentru a ușura procesul de filtrare se folosește un strat de filtrare suplimentar, din materiale care au proprietăți hidrodinamice înalte – pierlitul, cărbunele activat ș. a. Pentru ridicarea calității filtratului după culoare și transparență se recurge la coprecipitarea particulelor substanțelor fin dispersate ale miceliului și salifierea substanțelor balast cu amoniu sulfat. Limpezirea soluțiilor se face microfiltrînd prin membrane cu diametrul porilor în limitele 0,45–0,8 μm . Micșorarea contaminării microbiene se efectuează filtrînd în condiții sterile prin membrană cu dimensiunile porilor 0,1–0,3 μm .

La producerea izoenzimelor (intercelulare), scopul principal este colectarea celulelor, care conțin enzima, și spălarea lor posterioară cu soluție tampon. Rezultatele cele mai bune de separare a celulelor se ating microfiltrând prin filtrele cu membrane cu diametrul porilor de $0,45\text{ }\mu\text{m}$. Se efectuează într-un torent tangențial, când lichidul filtrant se alimentează sub un unghi neînsemnat față de suprafața membranei, ce permite de spălat continuu stratul de particule, strînse pe suprafața lui. Înlăturarea lor are loc de asemenea pe contul vitezei mari de alimentare a soluției inițiale în sistemul de filtrare. Astfel se prelucrează cantități mari de soluții și se obțin suspensii bogat concentrate.

Următoarea etapă de eliminare a enzimelor intercelulare (bunăoară, asparaginaza, penicilinaza) este distrugerea celulelor prin dezintegrarea lor mecanică, hidrodinamică, ultrasonoră sau a lizei cu ajutorul fermenților și altor metode. Se purifică soluțiile microfiltrând prin filtre cu membrane cu dimensiunea porilor $0,22\text{ }\mu\text{m}$. Deoarece produsul necesar este filtratul, o dată cu filtrarea în flux tangențial se folosește și filtrarea obișnuită prin filtru-cartuș. Enzimele se separă din soluții atât prin fracționarea cu săruri neutre și solvenți, cât și prin precipitarea izoelectrică.

Una din metodele progresive de puritate este ultrafiltrarea, care permite de efectuat separarea în corespundere cu dimensiunea moleculelor sau a masei moleculare a substanțelor. Caracteristica principală a membranei pentru ultrafiltrare este limita medie de separare deplină a particulelor proteinelor globulare, care nu trec prin membrană. Existența unui șir de membrane cu limitele de separare de la o mie pînă la 1 mln. daltoni (de obicei 1, 10, 30 mii și 1 mln.) permite de a separa diferite amestecuri, de a purifica, concentra și desalifia produsul necesar. Ultrafiltrarea se efectuează într-un flux tangențial, desalifierea sau separarea impurităților micromoleculare (m.m. sub limita separării de către membrană) – în regimul diafiltrării, adică în condițiile volumului constant de lichid ce se filtrează, pe contul substituirii filtratului cu un volum egal de apă sau soluție tampon.

O însemnătate deosebită în tehnologia eliminării și purificării enzimelor au metodele cromatografice. Ele includ filtrarea-gel sau cromatografia prin excluziune, când timpul ieșirii substanței din coloana cromatografică depinde de dimensiunea moleculelor lui sau masei moleculare (moleculele mai mari nu intră în porii sorbentului și se eluează mai degrabă); cromatografia prin schimb de ioni, separarea bazată pe deosebirea încărcăturilor sumare ale substanțelor prezente la mărimea pH-ului dat (substanțele cu încărcături mari se mențin mai puternic și se eluează mai tîrziu); cromatografia inversă a

fazelor sau cea hidrofobă, prin care substanțele hidrofobe se leagă mai puternic de suprafața sorbentului și se eluează mai târziu.

La purificarea fermenților se aplică una sau mai multe din metodele separării cromatografice indicate.

Pentru eliminarea și purificarea enzimelor este cu perspectivă cromatografia, separare pe baza căreia unul din componentele amestecului posedă posibilități crescute de a se lega cu ligandul, unit prin legătură covalentă cu purtătorul inert. Trecînd prin coloana cu amestec de proteine sau lichid cultural, plină cu asemenea sorbent, moleculele compusului care posedă afinitate cu ligandul se rețin în coloană, pe cînd altele se eluează cu ajutorul soluției tampon, uneori cu adaos de un oarecare solvent.

14.2.1. Preparatele enzimelor sintetizate microbiologic

Terilitina (Terrilytinum) – preparatul conține enzima proteolitică purificată, obținută din cultura ciupercii mușegaiului *Aspergillus terricola*. El prezintă prima enzimă medicamentoasă de proveniență microbiologică. Ca și majoritatea preparatelor proteice de proveniență microbiologică, este un preparat complex, prezentat prin trei proteaze, dintre care principalul conținut, circa 90%, îl are proteaza-1. Masa moleculară a terilitinei este de 26 800, limita stabilității între valorile pH-ului 4,0–9,0.

Terilitina prezintă o pulbere liofilizată sau o masă poroasă albă, ușor solubilă în apă, valoarea pH-ului soluției de 1% între 4,8–6,5; activitatea exprimată în unități proteice (UP) trebuie să fie nu mai mică de 2 în 1 mg. Preparatul se livrează în flacoane de cîte 200 UP, conservarea: lista B, la loc uscat, ferit de lumină la temperatură nu mai mare de 4°C.

Se administrează extern și în formă de injecții pentru scindarea exsudatelor purulente, țesuturilor necrotizate, la tratarea leziunilor purulente, arsurilor, bolilor căilor respiratorii.

Oraza (Orazum) – complex de enzime amilolitice (amilaza, maltaza) și proteice, obținute din cultura ciupercii *Aspergillus oryzae*. Preparatul prezintă o pulbere amorfă de culoare galbenă-deschis pînă la galbenă-închis, solubil în apă, stabil în intervalul pH-ului 2,5–9,0. Pentru uz medical se prepară din produsul tehnic amilozizina-PH al culturii superficiale uscate și pulverizate a ciupercii *Aspergillus oryzae*, obținută prin extragerea cu apă și purificarea posterioară fracționată cu solvenți organici. Preparatul se livrează sub formă de granule cîte 100 g în borcănase de sticlă. Conservarea.

loc uscat și răcoros. Folosirea: la deregrările digestiei, care decurg cu inhibiția funcțiilor glandelor gastrice.

Solizimul (*Solizymum*) – preparat enzimatic cu acțiune lipolitică, obținut din cultura ciupercii *Penicillium solutum*. El prezintă o pulbere higroscopică de culoare brună-deschis, cu miros slab specific, parțial solubil în apă și practic insolubil în etanol, cloroform, eter. Limita stabilității între valorile pH-ului 6,5–9,5. Acțiunea preparatului se determină prin posibilitatea de a hidroliza emulsia uleiului de măsline și se exprimă în unități lipolitice (UL).

Solizimul se livrează în comprimate cu conținutul 20 000 UL. Comprimatele se obțin prin granulara solizimului cu zahăr cu ajutorul soluției PVP 5% în cloroform în instalații cu pat fluidizat, se usucă la temperatura nu mai sus de 40°C, se acoperă cu film din acetilftalilceluloză în soluția de etanol și acetona prin adăugarea substanțelor colorante. Din cauza filmului comprimatele elimină fermentul numai în partea superioară a intestinului. Conservarea: la loc uscat, ferit de lumină, la temperatura nu mai sus de 4°C. Se folosește la bolile cronice ale tractului gastrointestinal și pancreatite.

Streptoliza (*Streptoliazum*) – preparat, care conține enzima streptochinaza, obținută din cultura *B-streptococului*, *B-homolitic* al grupeii C.

Preparatul liofilizat este o masă poroasă albă, ușor solubilă în apă. Acțiunea streptolizei se exprimă în UA. Drept unitate de acțiune se ia cantitatea, care lizează în anumite condiții un cheag de fibrină, obținut din amestecul soluțiilor de fibrinogen și trombină. Se livrează în fiole a câte 250 000 și 500 000 UA. Se conservează la temperatura de 4–10°C. Se folosește în calitate de remediu fibrinolitic (trombolitic). Neajunsul preparatului este stabilitatea insuficientă în organism: perioada de înjumătățire biologică a streptochinazei alcătuiește 20–80 min., de aceea preparatul se administrează intravenos (în cazuri necesare – intraarterial) picătură cu picătură timp de 16–18 ore. Acțiunea imună înaltă este cauza efectelor secundare (febră, reacții alergice). Preparatul streptochinaza, lipsit de neajunsurile de mai sus, a fost obținut prin imobilizare pe matriță hidrosolubilă poliglucidă (vezi streptodecaza).

Asparaginaza (*Asparaginazum*) – L-asparaginaza (*L-asparagin-amino-hidrolază*) – enzimă care descompune asparagina în acidul asparaginic și amoniac. Se produce de diferite tulpini de colibacili (*Escherichia coli*). Enzima prezintă o pulbere amorfă, ușor solubilă în apă și în soluția izotonică de natriu clorid. În calitate de stabilizator conține glicerol. Acțiunea se exprimă în unități internaționale (UI). Ca UI este primită cantitatea de enzimă care eliberează 1 μmol de amoniac din asparagină timp de 1 min. Preparatul se livrează în formă liofilizată în flacoane care conțin câte 3 000 și 10 000 UI de L-asparagi-

nază pentru injecții. Se păstrează în lista B, la temperatură nu mai sus de 10°C. Se folosește la tratarea leucozei acute de tip mieloblastic. Acțiunea se bazează pe faptul că unele celule cu leucoză nu sintetizează asparagina și de aceea trebuie administrată din exterior, bunăoară cu hrana. Administrarea L-asparaginazei permite să se limiteze artificial pătrunderea în tumoare a aminoacidului indicat și inhibă dezvoltarea ei.

Penicilinaza (*Penicillinazum*) – enzimă produsă de tulpina *Bacillus lecheniformis* 749/S. Pulbere albă amorfă, ușor solubilă în apă. Acțiunea preparatului se exprimă în UA. Ca UA se ia cantitatea ei minimă, care poate inactiva 10^{-7} mol (circa 60 UA – de benzilpenicilină în 1 ml soluție tampon fosfat timp de 1 oră la temperatura 37°C). Preparatul se livrează în flacoane închise etanș sau fiole câte 500 000 și 1 000 000 UA. Conservarea: la temperatura camerei. Se utilizează ca antialergen și la șoc anafilactic, provocat de preparatele penicilinei.

14.2.2. Enzime imobilizate

14.2.2.1. Imobilizarea: principiul și metodele

Imobilizarea enzimelor poate fi determinată ca încorporarea moleculei enzimei într-o oarecare fază izolată, care este separată de faza soluției libere, însă are posibilitatea de a se schimba cu moleculele substratului efectorului sau al inhibitorului aflat în ea. Concentrația acestor substanțe se măsoară în soluția liberă. Faza enzimei (fig. 112) de obicei este insolubilă în apă și deseori prezintă un polimer macromolecular hidrofil (de exemplu, celuloza). Incorporarea enzimei în celuloză se efectuează prin diferite metode: enzima poate fi legată covalent cu această fază, adsorbată pe ea ori fizic inclusă în ea.

Natura preparatului enzimei imobilizate, probabil, depinde de caracterul fazei ce conține enzima. De exemplu, deseori molecula enzimei ce se imobilizează se leagă covalent cu polimerul insolubil, bunăoară, cu celuloza sau poli(acril)amida. Polimerul poate fi în formă de pulbere sau de peliculă. Uneori moleculele enzimelor se unesc cu legături covalente între ele ori cu o proteină indiferentă; astfel ele formează un polimer enzimatic activ, dar insolubil. O altă metodă de fixare a enzimei cu polimerul constă în utilizarea forțelor electrostatice ori a altor mecanisme necovalente de legătură. Pe de altă parte, nu este absolut necesar ca enzima să fie fixată pe polimer, ea poate fi reținută în polimer. Astfel polimerul formează în jurul enzimei o matriță de forma

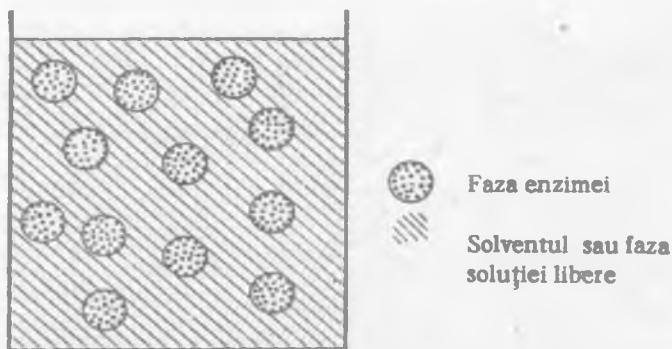


Fig. 112. Schema sistemului bifazic cu enzimă imobilizată

sitel, ochiurile căreia sînt afit de mici, încît molecula fermentului nu se poate descurca din ițele sitei, dar totodată sînt destul de mari pentru pătrunderea substanțelor micromoleculare. Una dintre variantele acestei metode stă la baza folosirii stratului fosfolipidic binar în calitate de fază enzimatică. În cazul dat enzima se poate afla în soluția apoasă, înconjurată de bariera fosfolipidică (lipozom), ori într-adevăr să fie "dizolvată" în spațiul stratului binar hidrofob.

În fig. 113 sînt prezentate schematic toate aceste metode de imobilizare a enzimelor.

Imobilizarea deseori duce la schimbarea spontană a parametrilor măsurați ai reacției de fermentare. Aceasta se referă, bunăoară, la viteza maximală a reacției, constanta Mihaelis, temperatura optimă și pH-ul optim, acțiunea inhibitorilor. Gradul și natura acestor schimbări depind nu numai de metoda imobilizării folosită, dar și de tipul reacției de fermentare. Anomaliile amintite prezintă un interes deosebit pentru biochimie, care tinde să folosească enzimele imobilizate ca model de funcționare a enzimelor în celula vie, și în același timp îl irită permanent pe tehnolog, care dorește să întrebuințeze enzimele imobilizate în calitate de catalizatori cu efect specific și ușor regenerați.

Legătura covalentă cu polimeri activați. Imobilizarea fermentilor prin legătura lor covalentă cu polimeri activați este, probabil, metoda cea mai răspîndită, deoarece, cu toate că prezintă dificultățile sale, ea permite să se obțină enzime imobilizate, legate dur cu polimerul suport. În practică se folosesc un șir de derivați polimeri și metode chimice de unire la ei a enzimelor. Ne vom referi numai la un exemplu.

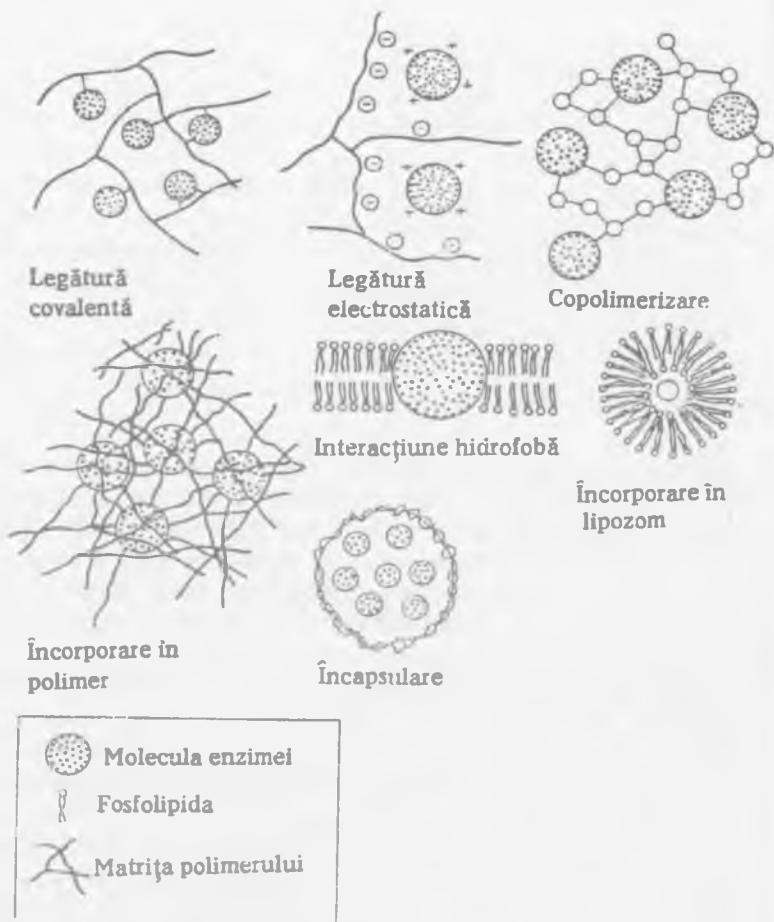
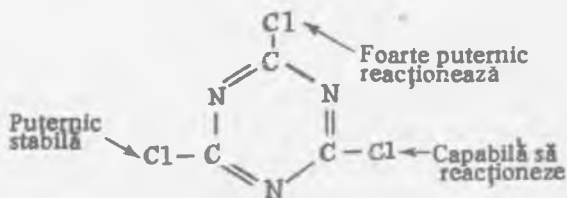


Fig. 113. Metodele posibile de imobilizare a enzimelor

Folosirea moleculelor de legătură. Utilizând în calitate de polimer suport celuloza, este mai convenabil a nu lega la ea grups reacționară, ci a lega moleculele de celuloză și enzimă cu ajutorul unui oarecare "pod" chimic. Molecula în rol de pod trebuie să fie de dimensiuni mici și după unirea cu celuloza să mai păstreze încă o grupă funcțională, capabilă să intre în reacție cu enzima. Acestor cerințe corespunde, bunăoară, triclortriazina, care are trei legături de reacționare C-Cl ;



Triclorotriazina

Altă substanță, folosită pe larg în calitate de pod, este aldehida glutarică, care are două grupe de aldehide pe ambele capete ale lanțului $(CH_2)_3$: $OHC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO$. Aceste grupe în mediul neutru al pH-ului reacționează cu aminogrupele libere. Astfel, un capăt al moleculei de aldehydă glutarică poate fi legat de purtător, iar altul – de enzimă.

Polizaharidele nu sînt purtători ideali pentru imobilizarea fermenților, deoarece au un șir de lacune serioase. Ele sînt atacate ușor de flora microbiană. De aceea savanții au căutat și alți polimeri suporturi, care ar fi fost hidrofili și rezistenți la microfloră. Dintre ei pot fi numiți copolimerul etilenei și anhidridei maleice. Mai fîrziu au fost propuși derivații poli(acrilamidei).

Copolimerizarea cu ajutorul reagenților multifuncționali. Reagenții multifuncționali pot fi folosiți nu numai pentru adiția moleculelor fermentului la celuloză sau alți polimeri, dar și pentru cuplarea moleculelor enzimelor una de alta. Deși o astfel de matriță poate fi alcătuită numai din moleculele fermentului, din punct de vedere economic, de obicei, este mai convenabil a obține copolimeri ai enzimelor cu proteina inertă, bunăoară cu albumina, pentru a mări volumul final al produsului.

Dintre reagenții multifuncționali se folosește pe larg aldehida glutarică. Ea este folosită pentru prepararea peliculelor enzimelor cusute de-a curmezișul cu dimensiuni de pori cerute. Pentru aceasta enzima mai înfi se absoarbe pe peliculă din nitrat de celuloză, apoi cu ajutorul aldehidei glutarice moleculele enzimei se cos una cu alta în jurul fibrelor nitratului de celuloză. Mai departe nitratul de celuloză poate fi înlăturat prin dizolvarea lui în metanol, după aceea rămîne pelicula, alcătuită numai din enzimă.

Neajunsul principal al acestor metode este că reagenții bifuncționali deseori foarte ușor reacționează cu centrul activ al enzimei, astfel inactivînd-o.

Însă, în acele cazuri, cînd atare lucru poate fi evitat, de exemplu prin blocarea inversă a centrului activ, metoda dă rezultate suficiente.

Adsorbția fizică. Cea mai veche dintre metodele de imobilizare a enzimelor folosită pînă în prezent este adsorbția lor fizică fără legătură covalentă. Efectuarea unei astfel de adsorbții este foarte simplă: adsorbentul și enzima se amestecă un timp oarecare în ansamblu. Însă randamentul enzimelor legate (la unitate de adsorbent) este mic, de aceea enzima deseori se inactivează parțial sau total. Au fost folosiți un șir de adsorbenți. Sorbția poate avea loc cu ajutorul legăturilor ionice, hidrofobe și hidrogene și, de asemenea, din contul forțelor Van der Waals.

Cu părere de rău, folosirea adsorbției fizice pentru imobilizarea enzimelor este legată de dezavantajul acestei metode, care poate fi caracterizat astfel: ce ușor se procură, ușor se pierde. În cazul dat natura inversă de legătură a enzimei cu suportul poate duce în momentul cel mai principal la desorbția ei. Una din cauzele care duc deseori la desorbția enzimei servește adausul la ea al substratului. Atare proces este foarte greu de evitat, deoarece alți factori care duc la desorbție, așa ca, varietatea pH-ului, temperaturii, forței ionice, pot fi controlați, dar nici o enzimă nu funcționează fără substratul ei. E de menționat că, deși există această limitare, anume metoda fizică de adsorbție a fost folosită prima dată pentru întrebuițarea comercială a enzimelor imobilizate.

14.2.2.2. Utilizarea enzimelor imobilizate

Enzimele imobilizate se întrebuițează cu scop analitic: electrozi enzimici și analizatori automați; cu scop de tratare a diferitelor boli: substituirea fermenților, pe cale de administrare a enzimelor, tratare cu fermenți; folosirea în industrie și cu scop preparativ: reactoare enzimatică (cu acțiune periodică și reactoare curgătoare), procese industriale (separarea D, L-aminoacizilor), siropuri cu conținut mărit de fructoză, transferarea amidonului în glucoză, prelucrarea laptelui, modificarea antibioticelor, utilizarea proteazei, producerea aminoacizilor ș. a. Ne vom opri pe scurt la folosirea enzimelor imobilizate cu scop curativ.

Enzimele se folosesc ca substanțe medicamentoase sau pentru a substitui enzimele ce lipsesc în țesuturi ca dereglare genetică ori din alte dereglări, sau în calitate de agenți, care descompun specific produsele toxice ale metabolismului în organismul uman al bolnavului.

Substituirea enzimelor. Cunoaştem un şir întreg de boli, legate de lipsa uneia sau altei enzime din cauza diferitelor defecte genetice sau dereglări ale ţesuturilor. Exemplele condiţionate genetic de insuficienţa enzimelor includ o clasă mare de boli lizozomic dobândite, la care în lizozomi lipseşte un oarecare ferment şi substratul lui se acumulează în celulă, ce deseori duce la urmări letale. Tot aici intră şi bolile care se caracterizează prin lipsa unei enzime, ce ia parte la un proces metabolic sau altul. Bunăoară, în cazul favismului lipseşte glucozo-6-fosfatdehidrogenaza eritrocitelor.

Dereglările ţesuturilor, mai ales ale ficatului şi rinichilor, pot duce la acumularea în organism a epurărilor vitale toxice, de exemplu a ureei.

Procesul unor astfel de boli se poate regla prin administrarea enzimelor solubile, obţinute de la izvoare heterogene (ca enzimă bacteriană). Însă, astfel procedînd, apar mai multe probleme decît se rezolvă. Proteinele enzimei heterogene numaidecît vor duce la reacţii alergice, ce pot avea sfîrşit letal. În afară de aceasta, enzima solubilă deseori este instabilă şi foarte repede se elimină din organism cu ajutorul sistemului imunologic natural. Ambele complicaţii pot fi evitate prin imobilizarea enzimei, ce va preveni reacţiunea ei cu sistemul imun, şi de asemenea va stabiliza şi apăra enzima. În principiu, cea mai comodă formă de imobilizare este încapsularea ei în materialul polimerului, care este lipsit de proprietăţi antigene, bunăoară nailonul sau colodiu. Alegerea concretă a metodei depinde însă de modul de administrare a enzimelor imobilizate în organism. Astfel, în cazul administrării adevărate este mai convenabil de folosit polimer ce se descompune în ţesutul vital, iar cînd enzima imobilizată se află într-un şunt situat în afara organismului, atunci e mai bine de folosit polimeri vinilici.

Căile de administrare a enzimelor. Metoda de administrare a enzimei depinde, în primul rînd, de locul unde se află substratul enzimei date în organism şi în rîndul al doilea, cît de repede toxina atinge indicele grav în lipsa tratamentului. Dacă substratul (de exemplu, ureea în cazul disfuncţiei ficatului sau a rinichilor) se află în lichidul extracelular, atunci enzimele imobilizate se pot introduce intern ori de aranjat într-un şunt situat în afara organismului, iar metoda folosită în cazul dat va depinde de viteza de acumulare a substratului. Folosirea şuntului aflat în exteriorul organismului este necesară, probabil, atunci cînd acumularea substratului are loc destul de încet şi eliminarea lui poate fi efectuată nu zilnic, ci bunăoară, o dată pe săptămînă sau în lună. Cînd substratul trebuie înlăturat continuu, fermentul se introduce intern. Dacă, însă, substratul se află complet în interiorul celulelor, cum este cazul bolilor lizozomice dobîndite, atunci enzima imobilizată trebuie introdusă nu

numai în organism, însă trebuie de procedat astfel, încât ea s-ar adsorbi specific de celulele-țintă bolnave. Singura sursă practică în cazul dat este introducerea în circuitul sanguin a enzimei imobilizate cu un program de legătură specifică cu celula-țintă. Forma de imobilizare mai progresistă în atare caz este încorporarea enzimei în lipozom. Însă ficatul și splina, de obicei, separă din circuitul sanguin lipozomii nemodificați în ansamblu cu enzimele încorporate în ei.

Tratarea cu enzime imobilizate. Această metodă se deosebește de metoda substituirii prin faptul că, tratând bolnavul, în organism se introduce enzima care lipsește sau nu-i suficientă pentru el. Problema principală la administrarea unei astfel de enzime constă în efectuarea unui control asupra decurgerii bolii prin schimbul condițiilor mediului intern al organismului. O metodă eficientă în cazul dat poate servi folosirea asparaginazei pentru tratarea unor forme de leucoză. Celulele sănătoase sintetizează asparagina, însă unele celule atacate de leucoză sînt lipsite de această proprietate și nu pot crește fără de asparagină care nimerește din sînge. Adăosul de asparaginază imobilizată în sînge sau în spațiul interstițial duce la micșorarea concentrației asparaginei în sînge pînă la un nivel minim, în urma căruia celulele atacate de leucoză se distrug de inaniția (foamea) asparaginei.

Asparaginaza trebuie imobilizată în așa formă, care s-ar descompune în organism prin încorporarea ei în lipozomi sau în capsule din acid polilactic. Administrarea fermentului poate fi efectuată intravenos sau intraperitoneal.

Exemplu de imobilizare prin legătura electrostatică a amiloglucozidazei cu DEAE-sefadex. În principiu forma cea mai simplă de imobilizare a enzimelor este legătura lor cu polimerul pe contul forțelor electrostatice. Această metodă, de obicei, se folosește cînd enzima și matricea polimerului poartă încărcături electrice diferite. Legăturile sînt trainice, dacă indicele izoionic al enzimei se află departe de cea limită a pH-ului, unde se manifestă acțiunea lui. Pentru a preîntîmpina desorbția fermentului trebuie de controlat atent mărirea pH-ului și a forței ionice în care enzima imobilizată este activă.

Reactive. Soluție de amiloglucozidază (5 g în 100 ml 0,02 M de acetat tampon, pH-ul 4,2); DEAE-sefadex A 25 (10 g); HCl 0,5 M; NaOH 0,5 M.

Metoda imobilizării

Etapele 1–4: prepararea DEAE-sefadex, etapele 5–8: cuplarea enzimei de suport.

1. 10 g DEAE-sefadex se suspendează în 50 ml 0,5 M HCl și se amestecă timp de 20 minute.

2. Sefadexul se filtrează, din nou se suspendează în 50 ml 0,5 M NaOH și se amestecă timp de 20 minute.

3. Sefadexul se filtrează, se spală cu apă distilată pînă se obțin ape spălate cu mediu neutru, din nou se suspendează în 100 ml acetat tampon (pH 4,2) și se amestecă timp de 10 min.

4. Sefadexul se filtrează, din nou se suspendează în 100 ml de acetat tampon și se lasă pe noapte pentru stabilizare. Se filtrează pînă la siccativ.

5. DEAE-sefadexul preparat astfel se aduce la 100 ml soluție amiloglucozidază și masa se amestecă timp de 2 ore la temperatura camerei, după aceea precipitatul se filtrează.

6. Complexul enzimei cu sefadex obținut se suspendează în 200 ml acetat tampon (pH 4,2), se amestecă timp de 15 min. și se filtrează.

7. Etapa a șasea se repetă pînă cînd în filtrat nu se va determina proteina prin absorbția în diapazonul de 280 nm.

8. Complexul sefadex cu amiloglucozidaza se resuspendează la temperatura de 4°C.

Preparatul streptodecaza pentru injecții (Streptodecaza pro injectionibus). Dintre preparatele enzimelor imobilizate ne vom opri la streptodecază. Preparatul are o acțiune fibrinolitică prelungită. Prezintă o pulbere sau o masă poroasă (ca o pastilă) de culoare albă sau albă-gălbuie. E hidrosolubilă și solubilă în soluția izotonică de natriu clorid.

Preparatul a fost obținut pe baza imobilizării streptochinazei pe o matriță naturală a unui polimer hidrosolubil și anume a dextranului cu m.m. 60 000, care se livrează sub denumirea de poliglucină. Activarea prealabilă a poliglucinei se face cu kaliu periodat la temperatura camerei și prin amestecarea soluției timp de o oră. Purificarea poliglucinei oxidate de impurități se efectuează prin adsorbția cromatografică.

Pentru imobilizarea streptochinazei la soluția ei se adaugă soluția poliglucinei oxidate, care are valoarea pH-ului 8,7 și se amestecă timp de o oră. Aminogrupele streptochinazei și grupele aldehide ale poliglucinei oxidate reacționează între ele, formînd legături azometilice. Mai apoi amestecul se răcește pînă la 4°C. Reducerea următoare a streptodecazei se face adăugînd la masa reacționată natriu borhidrid și se amestecă timp de o oră la temperatura 4°C. Legăturile azometilice ($-\text{CH}-\text{N}-$) dintre polimer și proteină se reduc pînă la cele $\text{H}_2\text{C}-\text{NH}-$, iar surplusul grupe-or de aldehidă a polimerului (grupele de reacționare rămase de la reacție) - pînă la cele de hidroxil. După de-

terminarea eficacității fibrinolitice soluția se concentrează prin ultrafiltrare. Concentratul se sterilizează prin filtrare și apoi se usucă prin sublimare. Administrarea o singură dată la o doză medie terapeutică asigură o mărire a acțiunii fibrinolitice a singelui timp de 48–72 ore.

Acțiunea preparatului se exprimă în unități fibrinolitice (UF).

Livrarea: în flacoane închise etanș de 10 ml, cu conținutul a 1 500 000 sau 1 000 000 UF streptodecază (în cutii câte 2 flacoane).

Conservarea: lista B, la temperatura de până la 10°C.

14.3. PROSTAGLANDINELE

O grupă deosebită a preparatelor opoterapice prezintă prostaglandinele – clasă nouă de substanțe biologic active, care condițional se împarte în patru grupe: prostaglandinele A, B, E și F.

Se prepară prostaglandinele prin extracție, biosinteză și sinteză chimică deplină. Sursă de prostaglandine pot fi produsele de proveniență animală, bogate în lipide: plămîinii, ficatul, rinichii, intestinul duodenal, făina de pește, glandele testiculare ș. a. O cantitate mare de prostaglandine conține lichidul testicular al unui șir de animale, coralele *Plexaura homomaila*, meduzele și lichidul menstrual.

Pentru eliminarea prostaglandinelor se folosesc următoarele metode de purificare: extragerea, schimbul solvenților, schimbul mediului reacției, purificarea cromatografică și separarea în contracurent. Extragerea se produce cu solvenți hidrofilii și lipofili și soluții tampon.

Lipidele, acizii grași și multe alte substanțe balast se înlătură prin transformarea fazei lipofile în soluția apoasă tampon cu pH-ul 7,4–9, apoi faza tampon se acidulează pînă la pH-ul 3,0–4,0, din nou se extrage cu solvenți lipofili.

Separarea prostaglandinelor între fazele tampon și lipofilă se face cu ajutorul separării în contracurent. Astfel, prostaglandinele de tipul E se concentrează în principiu în faza lipofilă, iar cele de tipul F trec în faza tampon. Există metode de purificare a extractelor primare cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni.

Cu scopul fracționării și purificării se folosește, de asemenea, cromatografia de repartiție. În calitate de agenți pentru coloanele cromatografice pot servi diatomita hidrofobă, chizelgurul, polietilena fin măcinată cu temperatura de topire scăzută și silicagelul. Faza fixă este solventul lipofil nemiscibil, iar

fază curgătoare servește solventul hidrofil. S-a stabilit că o separare eficientă are loc atunci când se folosesc în calitate de fază curgătoare soluțiile apoase ale solvenților organici în raportul de 3:5 pînă la 5:3. Ca fază fixă se recomandă amestecul solvenților polari și nepolari relativ.

Capitolul 15

PREPARATE DIN PLANTE MEDICINALE PROASPETE ȘI STIMULATORII BIOGENI

Aici vom studia preparatele obținute din plante proaspete, preparatele fitoncidelor, cît și ale stimulatorilor biogeni

15.1. Preparate din plante proaspete

Preparatele extractive se prepară, de obicei, din plante uscate. Însă plantele medicinale uscate, după conținutul calitativ al substanțelor biologic active, nu sînt egale celor proaspete. Cît de bine nu s-ar efectua uscarea ca proces de conservare a plantelor, totdeauna au loc dacă nu schimbări cantitative, apoi măcar unele schimbări calitative în componența substanțelor active.

Scopul fabricării preparatelor din plante proaspete este de a obține preparate, care conțin tot complexul de substanțe biologic active, care intră în componența plantelor în stare naturală.

Preparatele moderne din plante proaspete se împart în două grupe: sucuri și extracte.

Sucurile din plante proaspete pot fi naturale și concentrate. Extractele din plante proaspete pot fi afit de tipul tincturilor, cît și extractelor de concentrație diferită. Preparatele plantelor proaspete conțin grupe diferite de substanțe biologic active.

15.1.1. Sucuri din plante proaspete

Sucuri naturale. Institutul Farmacochimic al A.Ș. din Georgia a obținut un șir de sucuri din atare plante ca lăcrămioara, degețelul, mătăguna, laurul, odoleanul, coade-calului, urzica, restopasca, piperul de baltă, podbalul etc.

terminarea eficacității fibrinolitice soluția se concentrează prin ultrafiltrare. Concentratul se sterilizează prin filtrare și apoi se usucă prin sublimare. Administrarea o singură dată la o doză medie terapeutică asigură o mărire a acțiunii fibrinolitice a sîngelui timp de 48–72 ore.

Acțiunea preparatului se exprimă în unități fibrinolitice (UF).

Livrarea: în flacoane închise etanș de 10 ml, cu conținutul a 1 500 000 sau 1 000 000 UF streptodecază (în cutii cîte 2 flacoane).

Conservarea: lista B, la temperatura de pînă la 10°C.

14.3. PROSTAGLANDINELE

O grupă deosebită a preparatelor opoterapice prezintă prostaglandinele – clasă nouă de substanțe biologic active, care condițional se împarte în patru grupe: prostaglandinele A, B, E și F.

Se prepară prostaglandinele prin extracție, biosinteză și sinteză chimică deplină. Sursă de prostaglandine pot fi produsele de proveniență animală, bogate în lipide: plămîinii, ficatul, rinichii, intestinul duodenal, făina de pește, glandele testiculare ș. a. O cantitate mare de prostaglandine conține lichidul testicular al unui șir de animale, coralele *Plexaura homomaila*, meduzele și lichidul menstrual.

Pentru eliminarea prostaglandinelor se folosesc următoarele metode de purificare: extragerea, schimbul solvenților, schimbul mediului reacției, purificarea cromatografică și separarea în contracurent. Extragerea se produce cu solvenți hidrofili și lipofili și soluții tampon.

Lipidele, acizii grași și multe alte substanțe balast se înlătură prin transformarea fazei lipofile în soluția apoasă tampon cu pH-ul 7,4–9, apoi faza tampon se acidulează pînă la pH-ul 3,0–4,0, din nou se extrage cu solvenți lipofili.

Separarea prostaglandinelor între fazele tampon și lipofilă se face cu ajutorul separării în contracurent. Astfel, prostaglandinele de tipul E se concentrează în principiu în faza lipofilă, iar cele de tipul F trec în faza tampon. Există metode de purificare a extractelor primare cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni.

Cu scopul fracționării și purificării se folosește, de asemenea, cromatografia de repartiție. În calitate de agenți pentru coloanele cromatografice pot servi distomita hidrofobă, chizelgurul, polietilena fin măcinată cu temperatura de topire scăzută și silicagelul. Faza fixă este solventul lipofil nemiscibil, iar

fază curgătoare servește solventul hidrofili. S-a stabilit că o separare eficientă are loc atunci cînd se folosesc în calitate de fază curgătoare soluțiile apoase ale solvenților organici în raportul de 3:5 pînă la 5:3. Ca fază fixă se recomandă amestecul solvenților polari și nepolari relativ.

Capitolul 15

PREPARATE DIN PLANTE MEDICINALE PROASPETE ȘI STIMULATORII BIOGENI

Aici vom studia preparatele obținute din plante proaspete, preparatele fitoncidelor, cît și ale stimulatoarelor biogeni

15.1. Preparate din plante proaspete

Preparatele extractive se prepară, de obicei, din plante uscate. Însă plantele medicinale uscate, după conținutul calitativ al substanțelor biologic active, nu sînt egale celor proaspete. Cît de bine nu s-ar efectua uscarea ca proces de conservare a plantelor, totdeauna au loc dacă nu schimbări cantitative, apoi măcar unele schimbări calitative în componența substanțelor active.

Scopul fabricării preparatelor din plante proaspete este de a obține preparate, care conțin tot complexul de substanțe biologic active, care intră în componența plantelor în stare naturală.

Preparatele moderne din plante proaspete se împart în două grupe: sucuri și extracte.

Sucurile din plante proaspete pot fi naturale și concentrate. Extractele din plante proaspete pot fi afite de tipul tincturilor, cît și extractelor de concentrație diferită. Preparatele plantelor proaspete conțin grupe diferite de substanțe biologic active.

15.1.1. Sucuri din plante proaspete

Sucuri naturale. Institutul Farmacochimic al A.Ș. din Georgia a obținut un șir de sucuri din atare plante ca lăcrămioara, degețelul, mătrăguna, laurul, odoleanul, coade-calului, urzica, restopasca, piperul de beltă, podbalul etc.

Unele din aceste sucuri sînt aprobate în calitate de preparate curative. Institutul a recomandat metoda preparării sucurilor, care poate fi considerată tipică. Drogul vegetal proaspăt se trece prin valțuri; astfel mai înfi materialul se strivește, apoi se trece din nou prin aceleași valțuri cu scopul de a obține o cașiță. Masa triturată se înfășoară în porții mici în șervețele, care sînt aranjate între niște plăci de oțel inoxidabil, și 5–6 asemenea șervețele, clădite unui peste altul, se presează cu scopul de a obține suc. Cantitatea sucului obținut depinde de caracterul drogului. La fiecare 85 părți de suc scurs se adaugă 15 părți (masă) de alcool de 95%, în care în prealabil a fost dizolvată cloretonă în cantitate de 0,3% față de masa totală a lichidului și cu scopul încălzirii rapide, amestecul se pune în baia de apă cu temperatura de 85–88°C. Cînd temperatura sucului atinge 77–78°C, încălzirea se face încă 30 de min.; apoi pentru răcire imediată lichidul se pune sub apă curgătoare. Încălzirea și răcirea rapidă se face pentru inactivarea și coagularea albuminelor. La denaturarea lor contribuie alcoolul adăugat. Preparatul în formă de fulgi se separă prin centrifugare. Se obține suc purificat, străveziu, păstrat (după datele institutului) fără schimbări esențiale (conservanți: cloretona și parțial alcoolul).

Suc de pătlagină (Succus Plantaginis). Propus de IUPM (1959). El prezintă un amestec de volume egale de suc de frunze proaspete de *Plantago major* și părți aeriene proaspete de *Plantago Psyllium*. Frunzele pătlaginei (*P. major*) conțin glicozida aucubina, vitamina K, o cantitate neînsemnată de alcaloizi, acid ascorbic, caroten, substanțe amare și tanante. În partea aeriană de pătlagină (*P. Psyllium*) de asemenea a fost stabilită existența glicozidei aucubina.

Sucul se obține prin fragmentarea plantelor proaspete și presarea lor posterioară. Sucul se stabilizează cu alcool etilic (20%), se lasă timp de 7 zile și se separă prin filtrare substanțele balast și proteinele. Stabilizarea se face cu 0,15% de natriu metabisulfid. Apoi din nou se sedimentează și se filtrează. Din cauza restituirii slabe a sucului din *P. Psyllium*, preparatul se obține prin macerare cu etanol și extragerea adăugătoare a borhotului cu apă. Sucul obținut se stabilizează cu cloretonă. Ambele sucuri stabilizate se amestecă în cantități echivalente, amestecul se sedimentează și se filtrează. Sucul prezintă un lichid de culoare surie, cu gust acru, sărat și picant. Miros slab, specific, aromat. Densitatea circa 0,980, reziduul uscat – nu mai puțin de 5%.

Suc de aloe (Succus aloes). Se prepară după schema generală din deșeu de frunze de aloe, rămase după prepararea extractului, care conține stimulatori biogeni. Preparatul se conservează cu cloretonă. Din suc se prepară de asemenea linimentul și siropul.

Suc de calanhoe (Succus Kalanchoes). Se prepară după schema generală din frunze proaspete și partea verde a tulpinii plantei calanhoe. Preparatul

prezintă un lichid de culoare galbenă cu nuanță oranj, miros aromatic. Sucul poate fi străveziu sau puțin opalescent. Preparatul conține compuși de poliglucide, catehine, substanțe tanante, acid ascorbic și microelemente (aluminiu, fier, siliciu, cupru, mangan, magneziu).

Sucuri concentrate. Din grupa aceasta un interes deosebit prezintă sucul uscat de varză, care dă efect la tratarea ulcerului stomacal și a gastritei cronice. Substanța principală a sucului este metilmationina sulfonică (vitamina U). Sucul se obține după schema generală, apoi este uscat în uscătorii prin pulverizare, după aceea se presează în comprimate.

15.1.2. *Extracte din plante proaspete*

Metoda de extracție a substanțelor biologic active din produsul vegetal proaspăt se folosește în acele cazuri, când plantele sînt puțin succulente și presarea nu este eficace. Pentru atare plante se folosește metoda de macerare cu etanol. În cazul dat masa plantei trebuie să fie bine strivită sau transformată în cașiță. Prin aceasta se atinge o concasare mai activă a țesuturilor plantelor și extracția lor posterioară. Totodată timpul macerării uneori trebuie continuat, față de plantele uscate, pînă la 14 zile. Procesul extracției trebuie intensificat prin amestecarea energetică și deasă a conținutului din vasele de macerare. Apoi maceratele se filtrează, restul se presează și sucul presat se unește cu materialul. Sedimentarea se face 2–3 săptămîni la temperatura nu mai mare de 8°C, extractele se filtrează de la precipitatul coloidal obținut și spre sfîrșit se filtrează încă o dată prin filtrul Salnikov. Filtratul obținut prezintă preparate apte pentru administrare. Din această grupă ne vom referi la preparatul Cardiovalen.

Cardiovalen (Cardiovalenum). În componența preparatului intră în părți greutate: extract etanolic din partea aeriană proaspătă de mixandre sălbatică (diluată cu etanol pînă la acțiunea de 150 UAB în 1 ml) – 17; adonizidă cu acțiunea 85 UAB în 1 ml – 30; tinctură din rădăcini și rizomi proaspeți de odolean – 46,9; extract fluid de păducel – 2,1; camfor 0,4; etanol 96% – 1,6; natriu bromid – 2,0; cloretonă – 0,25. Prezintă un lichid gri-deschis, cu gust amar și sărat, cu miros aromat de camfor și odolean. 1 ml conține 45–50 UAB. Lista B. Acțiune combinată asupra sistemelor cardiovascular și nervos.

Ca sursă de antibiotice pot fi utilizate nu numai plantele inferioare – ciupercile și bacteriile. Încă în 1928 biologul rus B.P.Tokin a stabilit, că unele plante superioare în diferite faze de dezvoltare de asemenea conțin antibiotice. Aceste substanțe, care acționează distrugător asupra bacteriilor, infuzoriilor și altor alge, B.P.Tokin le-a numit fitoncide, ce-i analogic noțiunii "antibiotice vegetale". În prezent sînt studiate un șir de plante la conținutul fitoncidelor. Însă folosirea fitoncidelor pe scară largă în practica medicală lasă de dorit. Cauza rezidă în studierea insuficientă a chimiei fitoncidelor și în legătură cu aceasta în cercetarea insuficientă a detaliilor procesului tehnologic, care schimbă considerabil stabilitatea preparatului. De aceea noi ne vom opri numai la preparatul folosit în practica medicală.

Alilcep (Allilcnepe) – preparat lichid extras din ceapă, obținut pe 60–70% etanol în raport de 1 : 2,5 și diluat apoi cu etanol de 44% pînă la raportul de 1 : 4. Pentru aceasta bulbul de ceapă (*Allium cepa*) se curăță de cojiță, se toacă în mașina de tocat carne și în cantitate de 30 kg se încarcă în extractor cu volumul 100 l. În perioada de vară în loc de bulbi se folosește ceapa verde. În extractor se toarnă 40 kg de etanol 70%, masa se amestecă bine, extractul se închide etanș cu capacul și se lasă pe 7 zile la temperatură normală. Conținutul extractului se amestecă energic de 3–4 ori pe zi. Peste 7 zile extractul se scurge complet în sedimentator, în extractor se toarnă 30 kg de etanol 60% și după amestecare macerarea se repetă. Peste 24 de ore extractul se scurge și se unește cu primul. Aici se adaugă și restul obținut după presarea precedentului. În extractul obținut (randamentul căruia atinge 72 kg) se determină conținutul de etanol și reziduu uscat. Conținutul de etanol variază în limitele 42–46%, iar reziduuul uscat 2,3–2,5%. Concentratul se diluează cu alcool de 44% pînă la conținutul reziduuului uscat de 1,3–1 5%. La diluare se consumă circa 50 l de etanol de 44%. La extractul standardizat după reziduuul uscat se adaugă cărbune activat pentru limpezire (folosind 0,3 g la 1 l de lichid) și se filtrează prin filtru-sac de belting.

Alilcep prezintă un lichid transparent de culoare gălbuie sau verde cu miros de ceapă. Reziduu uscat 1,5%. Etanol nu mai puțin de 43%, densitatea relativă nu mai mare de 0,95. Se întrebuințează la atonia intestinelor, colite și ateroscleroză.

Tratamentul cu ajutorul stimulatorilor biogeni prezintă un principiu nou în medicina curativă a țesuturilor. Fondatorul acestei științe a fost academicianul V.P.Filatov. Ideea terapiei cutanate a apărut studiind problema transplantării corneei pentru restabilirea vederii.

15.3.1. Bazele teoretice generale ale terapiei cutanate

Țesuturile vegetale și animale separate de organism, fiind supuse unor asemenea factori ai mediului ambiant, care îngreuiază procesul lor vital, se supun distrucției biochimice. Astfel, în țesuturi se produc substanțe, care stimulează în ele produsele biochimice. Substanțele date au fost numite de V.P.Filatov stimulatori biogeni.

Stimulatorii biogeni, fiind introduși în organism, activează în el procesele vitale. Intensificînd metabolismul, ei ridică funcțiile biologice ale organismului, iar în caz de boală, măresc rezistența și proprietățile regeneratoare ale organismului, contribuind la vindecare.

Factorii ce duc la formarea stimulatorilor biogeni pot fi diferiți. Dintre ei mai studiați sînt conservarea la temperatură relativ joasă (2–4°C mai sus de zero) și păstrarea frunzelor plantelor la rece. Alți factori (agenții chimici, termici, energia radiantă etc.) continuă a fi studiați. Dintre factorii care stimulează nașterea stimulatorilor biogeni în organism sînt studiate fracturile, acțiunea razelor roentgen și ultraviolete. Stimulatorii biogeni apar de asemenea și în unele condiții fiziologice, de exemplu, în timpul funcționării sistemului muscular.

Mai jos vom studia cîteva remedii care conțin stimulatori biogeni produși pe cale industrială.

15.3.2. Preparate

Extract de aloe fluid (Extractum Aloës fluidum). Se prepară din frunze de aloe (*Aloe arborescens*). Se utilizează plante nu mai tinere de 2 ani. Pentru prepararea extractului, pe măsură necesară se taie frunzele inferioare, lăsînd

neatinse frunzele vârfului tînăr, și de asemenea 3–4 frunze din partea de sus. Tăierea se face atent, pentru a nu vătăma planta, astfel roada se poate strînge cîțiva ani. Frunzele tăiate se lasă timp de 10–12 zile la întuneric la temperatura de 4–8°C. În procesul conservării frunzele se pot îngălbeni puțin. Apoi de pe frunze se înlătură colțișorii și vîrfurile galbene, după ce ele se taie și se strivesc. Pulpa obținută se acoperă cu o cantitate triplă de apă distilată și se macerează la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi conținutul infuzorului se încălzește și se fierbe 2–3 min. (pentru coagularea proteinelor), după aceea se filtrează. Filtratul se răcește, se măsoară volumul și se determină gradul de oxidare prin titrare cu 0,01 M soluție de kalu permanganat în prezența acidului sulfuric. În dependență de rezultatul analizei, filtratul se diluează cu o așa cantitate de apă, încît gradul de oxidare ar fi egal cu 1 500 mg de oxigen la 1 l de filtrat. La filtrat se adaugă clorură de potasiu (7 g la 1 l), din nou se fierbe 2 min. și se filtrează. Extractul străveziu se ambalează în recipiente (pentru uz intern) sau fiole, care se sterilizează în autoclavă la 120°C timp de o oră. Preparînd extractul de aloe, se interzice folosirea utilajului din fier.

Preparatul prezintă un lichid transparent de culoare gălbuie-deschis; pH-ul 5,0–5,6. Conservarea: la loc rece și întunecat. Termenul valabilității un an. Se întrebuințează la tratarea unui șir de boli oftalmice, conjunctivite și blefarite, trahomă, întunecarea corpului sticlos (tumoare sticloasă) etc., de asemenea la ulcerul stomacal și duodenal, astmul bronșic etc.

Peloidina (Peloidinum) – extract din nămolul curativ, care conține, în afară de stimulatori biogeni, un complex de săruri (kalu, natriu, calciu, mangan, cloruri, sulfați, carbonați, fosfați, bromizi, iodizi). Pentru a obține preparatul nămolul se încarcă în bac de ceramică și se amestecă cu apă în raportul de 280 kg de nămol și 720 l de apă. La acest amestec de 1000 kg se adaugă 6,68 kg de natriu clorid și se macerează timp de 3–6 zile la temperatura camerei, pînă probele extractelor filtrate nu vor avea densitatea de 1,008–1,010, pH-ul 7,4–7,8; reziduul uscat 12–16 g/l și clorurile 11,5–13,5 g/l. Lichidul se sedimentează, după aceea se sifonează și se filtrează de două ori. A doua oară filtrarea se face prin filtre fin poroase sterile. Filtrul steril se încălzește timp de 1,5 ore la temperatura de 60–70°C și în condiții aseptice se ambalează în recipiente de 0,5 l.

Preparatul prezintă un lichid transparent, care trebuie păstrat într-un loc rece. Se întrebuințează la tratarea dizenteriei bacilare, diferite colite, ulcerului stomacal și duodenal, gastrite, colpite etc.

Peloidodistilatul (Peloidodestillat) – produs al nămolului distilat, care conține stimulatori biogeni volatili. Este un lichid transparent, incolor, cu pH-ul 7,2–8,0. Conservarea: la loc rece și întunecat. Se întrebuițează la tratarea diferitelor boli oftalmice, la artrite cronice, radiculite și inflamații genitale feminine.

FIBS (FIBS) – distilat din nămolul limanului cu stimulatori biogeni volatili, în care se dizolvă acidul cinamic și cumarina. Ultimele substanțe, după datele autorilor preparatului (V.P.Filatov, Z.A.Biber și V.V.Skorodinskaia), trebuie socotite ca stimulatori biogeni. Mai întâi procesul are loc ca și la producerea peloidodistilatului, apoi, la fiecare litru de distilat, se adaugă câte 0,3–0,4 g acid cinamic, 0,1 g cumarină și 7,5 g de natriu clorid. Dizolvarea are loc prin încălzirea cu refrigerent ascendent. După dizolvare conținutul se filtrează, se toarnă în fiole și se sterilizează.

Preparatul prezintă un lichid incolor cu pH-ul 4,6–5,0. Conservarea: la loc rece și întunecat. Întrebuițarea: în aceleași cazuri ca la peloidodistilat.

Biosed (Biosed). Medicamentul este un extract apos din partea aeriană proaspătă conservată de șoaldină.

Lichid transparent, de culoare slab gălbuie, cu miros specific; pH-ul 5,0–6,5. Sterilizarea se face la 120°C. Livrarea: în fiole câte 1 ml, ambalate câte 10 fiole în cutie. Conservarea: la întuneric la temperatura camerei.

15.3.3. Preparatele placentei

În ultimul timp o răspîndire largă au stimulatorii biogeni de proveniență animală. Dintre ei face parte suspensia placentei în soluție fiziologică de natriu clorid. În calitate de materie primă este folosită placenta, care se adună la maternitate de la femei sănătoase în vase sterile și se păstrează la temperatura 2–4°C timp de 5–7 zile pentru a o îmbogăți cu substanțe biologice active. În așa condiții în placentă se acumulează în cantități mari diferiți fermenți (hidrochinaza, fosfataza bazică și acidă etc.), hormoni steroizi, acizi nucleici, lipide, hidrocarburi, acizi organici, aproape toate vitaminele cunoscute, albumine, aminoacizi și elemente minerale. Preparatele placentei conțin și asemenea substanțe necesare pentru acțiunea vitală a organismului ca histamina și serotonina, acetilcolina, colina etc. Datorită componentelor chimice felurite, preparatele placentei se întrebuițează pe larg în medicină.

30 min., apoi se ia proba la analiză. Preparatul se diluează astfel încît reziduul uscat să fie de 1,5%. Cantitatea necesară de soluție izotonică de natriu clorid se adaugă cu ajutorul aerului comprimat în reactor. Conținutul reactorului se amestecă 30 min. și se ia din nou proba la analiză. Cînd rezultatul analizei este satisfăcător, suspensia se scoate din reactor și se transmite la linia de divizare.

Ambalarea. Suspensia opacă se toarnă în condiții aseptice în flacoane aseptice de sticlă de marca SN-1 cîte 5 ml, se astupă cu dopuri de cauciuc și se valțează cu căpăcele de aluminiu. Conservarea: la loc rece (8-10°C) ferit de lumină.

Tot din această grupă de preparate mai fac parte: torfotul, humizolul, vulnuzanul, honsurida, rumalonul, plasmolul, spleninul, solcoserilul, combutecul, membrana colagenică, apilacul, propolisul, raverona, cerniltona, befunghinul etc.

Capitolul 16

SOLUȚII MEDICAMENTOASE

Printre preparatele galenice un rol deosebit îl are grupa preparatelor, ce reprezintă o soluție a substanțelor medicamentoase în apă, etanol, glicerol, ulei sau alt solvent neapos. La baza procesului de producere stă de obicei dizolvarea substanțelor în solventul respectiv sau un proces chimic în urma căruia se obține substanța medicamentoasă necesară. Dizolvarea acestora este unul dintre ultimele stadii ale procesului tehnologic. Deci, soluțiile medicamentoase prezintă un sistem omogen lichid al unei substanțe medicamentoase sau mai multe repartizate uniform în mediul solventului. În dependență de ultimul cunoaștem: soluții apoase (*Solutiones aequosae*), soluții etanolice (*Solutiones spirituosae*), soluții glicerolice (*Solutiones glycerolicae*), soluții uleioase (*Solutiones oleosae*).

Din soluții fac parte de asemenea apele aromate (*Aquae aromaticae*) și siropurile (*sirupi*), care vor fi descrise aparte.

Concentrația soluțiilor se exprimă în procente de masă, de volum și masă volum. Procedul tehnologic de producere a soluțiilor în mod general este alcătuit din următoarele etape: dizolvarea, purificarea, standardizarea și ambalarea.

16.1. DIZOLVAREA

Prepararea unei soluții (dizolvarea) este operația prin care se dispersează pînă la dimensiuni moleculare una sau mai multe substanțe într-un lichid. Moleculele substanței care se dizolvă se desprind din masa solidă și difuzează printre moleculele solventului.

Dizolvarea este influențată de o serie de factori cum sînt natura și structura chimică a substanței de dizolvat, pH-ul, prezența altor substanțe etc.

La dizolvare deosebim următoarele etape:

contactarea suprafeței substanței solide cu solventul, urmată de umectare, absorbție și pătrunderea solventului în microfisurile particulelor solide;

interacțiunea moleculelor solventului cu straturile substanței la interfață, urmată de solvatarea moleculelor sau ionilor și destrămarea lor;

trecerea moleculelor solvate sau a ionilor în faza lichidă;

echilibrarea concentrațiilor în toate straturile solventului.

De aici conchidem că dizolvarea prezintă un proces difuzional-cinetic care depinde, în primul rînd, de prezența stratului interfrontal, cinetica căruia poate fi exprimată prin relația:

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{\gamma D}{D + \sigma \gamma} \right) \cdot S \cdot (C_s - C_t)^n,$$

unde $\frac{dC}{dt}$ – cantitatea de substanță, ce se dizolvă în unitate de timp (viteza dizolvării), kg/s; D – coeficientul difuziunii; γ – coeficientul vitezei procesului la interfață; σ – grosimea eficace a stratului difuzional, m; S – suprafața fazei solide, m²; C_s – concentrația saturată a soluției, kg/m³; C_t – concentrația soluției la un moment dat, kg/m³; n – puterea reacției de dizolvare, care în apă practic pentru toate substanțele medicamentoase este egală cu unitatea (zona cinetică de dizolvare).

Constanta vitezei de dizolvare K_v la un volum constant de lichid se determină prin expresia:

$$K_v = \frac{\gamma D}{D + \sigma \gamma}.$$

În dependență de raportul dintre medicamentele difuzionale și cele cinetice (interfasciale), sînt posibile trei tipuri principale de dizolvare: difuzională $\gamma \gg D/\sigma$; $K_v \rightarrow D/\sigma$; cinetică $\gamma \ll D/\sigma$; $K_v \rightarrow \gamma$ și difuzional-cinetică,

cînd valorile coeficientului vitezelor la procesele din interfață și difuzionale sînt comparabile.

Rezultă că viteza de dizolvare este direct proporțională cu suprafața de contact dintre lichid și solid, cu constanta vitezei de dizolvare care variază o dată cu natura substanței, cu diferența dintre concentrația la saturare și concentrația la timpul dat t .

Viteza de dizolvare scade pe măsură ce concentrația se apropie de saturare, cînd diferența $C_s - C_t$ se micșorează. Saturarea survine cînd $C_t = C_s$.

Suprafața de contact crește o dată cu gradul de pulverizare și cu amestecarea care reîmprospătează lichidul la suprafață. Vîscozitatea diminuează viteza de dizolvare, deoarece se micșorează difuziunea.

În practică pot fi influențați unii factori din formulă, grăbind timpul de dizolvare. Astfel, suprafața de contact poate fi mărită printr-o pulverizare mai avansată a substanței de dizolvat, stratul de difuziune poate fi micșorat prin amestecare cu diferite malaxoare, valoarea concentrației la saturare și deci diferența $C_s - C_t$ se poate mări prin ridicarea temperaturii.

Dizolvarea poate fi ușurată cu ajutorul unor operații auxiliare ca: încălzirea, răcirea, amestecarea, suspendarea substanței la suprafața lichidului cu ajutorul unui intermediu, ajustarea pH-ului etc.

Polimorfismul este, de asemenea, un factor care influențează solubilitatea. La o temperatură dată forma cristalină cea mai stabilă devine și cea mai solubilă. Medicamentele amorfe sînt mai puțin solubile decît cele cristaline.

Încălzirea înlesnește mult operația de dizolvare, deoarece solubilitatea majorității substanțelor solide crește o dată cu creșterea temperaturii. Prin încălzire, coeziunea dintre moleculele solidului scade, se accelerează mișcarea moleculelor acestuia și difuzarea lor printre moleculele dizolvanțului. În industrie o încălzire uniformă, în care se poate urmări și dirija temperatura, se realizează cu ajutorul cămășilor prin care circulă agentul de căldură ca: vaporii de apă, glicerolul, uleiul mineral, soluțiile de săruri.

Amestecarea contribuie la răspîndirea substanțelor solide în masa lichidului, la un contact mai intim între solid și lichid.

În industrie se folosesc agitatoare cu elice, agitatoare electromagnetice, agitatoare cu palete, turbine diverse. Agitatoarele utilizate în industrie pot avea brațe de diferite forme și mărimi, în funcție de natura și cantitatea amestecurilor cu care se lucrează.

Operația de amestecare este indispensabilă în industrie. Tipul, forma și dimensiunea agitatoarelor sînt alese în funcție de anumite particularități: cantitățile de solvent și cantitățile substanțelor de dizolvat, vîscozitatea amestecului, diferența de densitate între substanțele de dizolvat și solvent.

Purificarea. Înlăturarea impurităților din soluții se poate face prin sedimentare cu decantarea posterioară, centrifugare sau filtrare.

Pregătind soluții pe solvenți vîscoși (uleiuri vegetale, siliconi, glicerol și alți solvenți neapoși), dizolvarea se efectuează de obicei prin încălzire. Purificarea soluțiilor de impurități mecanice se poate face prin filtrarea lor cu filtre care lucrează prin presiune.

Preparînd soluții pe solvenți volatili (etanol, eter), dizolvarea se face fără încălzire, în reactoare închise ermetic cu capac (tehnica de securitate, ocrotirea mediului ambiant), filtrarea se face prin presiune.

16.1.1. Soluții apoase

Apa de var. Soluția de calciu hidroxid. (Aqua calcis. Calcium hydroxidum solutum). Apa de var este o soluție saturată de calciu hidroxid. Ca preparat medical se folosește de la mijlocul sec. XVIII. Prepararea ei se face prin stingerea varului cu apă în raport de 1 : 5 într-un vas de ceramică voluminos. Apa se adaugă treptat, deoarece are loc o reacție exotermică. Masa obținută (laptele de var) se transferă într-un borcan, spălînd-o cu încă 15 părți de apă, se agită puternic, apoi se închide ermetic cu un dop și se lasă pe 4–5 ore. După aceasta lichidul de deasupra precipitatului de calciu hidroxid se scurge. Lichidul scurs conține impurități de clorură și sulfat ioni. La precipitatul rămas se adaugă 50 părți de apă rece, totul se agită, borcanul se închide și se lasă la rece timp de cîteva zile, agitîndu-l din cînd în cînd. Cu cît apa e mai rece, cu atît mai mult calciu hidroxid se va dizolva în ea. De exemplu, la 15°C într-o 1000 ml de apă se dizolvă 0,165 g de calciu hidroxid, iar în apa fierbinte – numai 0,083 g. După sedimentare apa de var se decantează de la precipitat, repede se filtrează și se ambalează în flacoane a cîte 100 ml, care se astupă ermetic. Restul de precipitat de calciu hidroxid din borcan se folosește pentru a obține o nouă porție de apă de var.

Apa de var absoarbe foarte lacom carbonul dioxid, care la deschidere ni-merește în flacon din aer. Ca rezultat se obține calciul carbonat, care se răs-pîndește pe toată suprafața lichidului formînd o peliculă subțire, ce mai apoi se depune pe fundul flaconului în formă de cristale. Din cauza aceasta ambalajul mic al preparatului este foarte comod în practica de lucru a farmaciilor. Apa de var se păstrează la loc rece; la cald ea devine tulbure din cauza precipită-rii cristalelor de calciu hidroxid. Ca preparat farmaceutic ea prezintă un lichid transparent incolor, fără miros, cu reacție puternică alcalină. Conține

formă de soluție apoasă 2%, cunoscută sub denumirea de apă de plumb (*Aqua plumbi*). Această soluție se prepară *ex tempore*. Plumbul acetat intră de asemenea în componența unor unguente.

- Dintre soluțiile apoase mai fac parte:

- *Soluția de amoniac 10% (Solutio Ammonii caustici 10%)* – un lichid volatil transparent, cu miros caracteristic special și reacție alcalină. Se amestecă cu apa și etanolul în toate proporțiile. Conține 9,5–10,5% de amoniac.

- *Soluția de hidrogen peroxid diluat (Solutio Hidrogenii peroxidi diluta)* – soluție incoloră, străvezie, fără miros, cu reacție slab acidă. Se descompune ușor la lumină, fiind încălzită, contactînd cu alcaliile, substanțele de oxidoreducere, eliminînd oxigen. Conține hidrogen peroxid 3%. Se folosește în calitate de dezinfectant și dezinsectant.

- *Soluția de hidrogen peroxid concentrat (Solutio Hidrogenii peroxidi concentrata)* – soluție incoloră, transparentă, fără miros, cu reacție slab acidă. Se descompune treptat, acționează cu alcalii și substanțe organice eliminînd oxigen. Conține 27,5 – 31% de hidrogen peroxid.

Se folosește în calitate de soluție la diferite clătiri, la inflamarea mucoaselor (stomatite, angine etc.), la tratarea rănilor. În cazuri speciale se prescriu soluții mai concentrate decît cea oficială (3%) la tratarea bolilor în dermatologie. Conservarea: lista B, în flacoane cu dop rodat, la loc rece, ferit de lumină.

- *Soluția de aldehydă formică (Solutio Formaldehydi)* – un lichid transparent, cu miros specific, conține 36,5–37,5% de aldehydă formică, se amestecă cu apa și alcoolul în orice proporție. Se folosește ca dezinfectant pentru dezinfecția instrumentelor (0,5%). Păstrarea: la loc ferit de lumină, în baloane bine închise, la temperatura nu mai jos de +9°C.

Antidot metalic (Antidotum metallorum). Sub această denumire este cunoscută soluția următoare (în părți): mangan sulfat cristalin 3,75; natriu hidrocarbonat 12,5; natriu hidroxid (calculat în 100%) 1,0; hidrogen sulfurat cît e necesar, apă 1000. Ioni de SO_4^{2-} și S^{2-} reacționează cu metale grele, transformîndu-le în precipitate insolubile. Bunăoară, în caz de otrăvire cu mercur diclorid:



Pe acest principiu se bazează acțiunea antitoxică. Se prepară astfel: 500 părți de soluție de natriu hidroxid de 0,2% titrată, se satură cu hidrogen sulfurat, trecîndu-l în prealabil prin suspensia de calciu carbonat în apă. În alte

500 părți de apă proaspăt fiartă și răcită la 50°C se dizolvă manganul sulfat și natriul hidrocarbonat. Soluția se răcește, se amestecă cu prima, amestecul din nou se răcește pînă la 2–3°C mai jos de zero și din nou se satură cu hidrogen sulfurat purificat, pînă ce conținutul lui total în preparat va fi nu mai puțin de 0,4%. Preparatul obținut se ambalează în recipiente sterili cîte 100 sau 200 ml, se închide cu dopuri de cauciuc și se fixează cu capac metalic.

Preparatul prezintă un lichid de culoare gălbuie cu nuanță verzuie, miros puternic de hidrogen sulfurat și gust amarui și sărat. Recipienții se păstrează vara la loc rece. Conservîndu-l în flacoane, poate apărea un precipitat neînsemnat alb de sulf.

16.1.2. Soluții etanolice (*Solutio spirituosae*)

Sortimentul soluțiilor etanolice este variat, cu toate că în FS X sînt introduse numai soluțiile de iod de 5 și 10%. În această grupă intră și "alcoolii medicinali".

Soluția etanolică de iod de 10% (Solutio Iodi spirituosa 10%). Se prepară prin dizolvarea iodului cristalic în etanol de 95%. Solubilitatea iodului în etanol de 95% la temperatura 18–20°C se află în limitele de 1 : 13,5%.

Tehnologia. (Se prepară prin metoda "per descendum"). Într-un vas de ceramică sau de sticlă destul de voluminos se toarnă mai înfi etanolul în cantitate ceva mai puțin decît după calcul. Cantitatea necesară de iod cristalic se introduce într-un săculeț de tifon dublu spălat bine, care se cufundă în vasul cu etanol astfel, ca ultimul să-l cuprindă pînă la jumătate. Alcoolul care pătrunde în săculeț dizolvă iodul, soluția căruia, fiind cu o densitate mai mare, se lasă spre fund, făcînd loc mai înfi la solventul curat, apoi la soluția cu o concentrație mai joasă de iod. Mișcarea condiționată a lichidului va avea loc atîta timp, pînă cînd din săculeț nu va fi extras tot iodul și concentrația lui nu va fi egală în tot volumul. Atare metodă asigură dizolvarea accelerată a iodului și e convenabilă prin aceea că soluția nu mai trebuie filtrată, deoarece impuritățile mecanice rămîn în săculeț. La soluția obținută se adaugă etanol pînă la volumul necesar, spălînd cu el săculețul de tifon. Soluția de iod de 10% mai poate fi pregătită și prin dizolvarea iodului în etanol prin amestecare. Dizolvarea în cazul dat se face într-un cazan din fontă emailat, înzestrat cu malaxor, ce se pune în funcțiune pe 30 min. După aceasta se sedimentează timp de 24 ore, apoi se filtrează, folosind vidul, printr-un strat triplu de tifon cu vată, întins pe o pîlnie de sticlă (filtru-ciupercă), în baloane de sticlă. Solu-

țiile se pregătesc în secții speciale. Sînt luate măsuri de protecție a personalului: respiratoare, mănuși de cauciuc. Soluția de iod de 10% prezintă un lichid de culoare cafenie-închis, în straturi subțiri – transparentă. Are miros caracteristic de iod. Se volatilizează deja la temperatura camerei. Conținutul de iod variază în limitele 9,5–10,5%. Intrebuițarea: extern ca antiseptic, iritant și la bolile de piele și mucoase, pentru tratarea plăgilor în chirurgie etc. Intern se prescrie pentru profilaxia și tratarea aterosclerozei. Livrarea: în flacoane de culoare oranj cîte 10,15 și 25 ml.

Soluția de iod de 5% (Solutio Iodi spirituosă 5%). Pentru prepararea soluției date se iau 50 g de iod cristalic, 20 g kaliu iodid, apă și etanol de 95% în cantități echivalente pînă la 1000 de părți după volum. Într-un bac de fontă emailat înzestrat cu malaxor se introduc iodul cristalic, kaliul iodid și o cantitate dublă (față de kaliul iodid) de apă. În soluția concentrată de kaliu iodid se va dizolva o cantitate mare de iod, mai ales dacă conținutul va fi amestecat. Apoi se toarnă aproximativ 1/5 parte de etanol și lichidul se amestecă timp de 15 min. pînă se va dizolva tot iodul. După aceasta se adaugă tot etanolul, apoi în porții mici se adaugă amestecul de etanol și apă în părți egale, amestecînd continuu. Soluția se sedimentează, după aceea se filtrează cu ajutorul filtrului-ciupercă sub vid. Soluția de iod de 5% poate fi preparată și prin metoda cu săculețul cufundat în soluția concentrată de kaliu iodid. După dizolvarea iodului se toarnă amestecul de apă și etanol, spălînd astfel săculețul de tifon. Soluția de iod de 5% prezintă un lichid de culoare cafenie-roșietică-închis, transparentă în strat subțire, cu miros caracteristic de iod. Conține iod 4,9–5,2%, kaliu iodid 1,9–2,1%, etanol nu mai puțin de 46%. Livrarea: în flacoane de culoare oranj cîte 10, 15 și 25 ml și în fiole cîte 1 ml. Conservarea: lista B, în loc ferit de lumină.

Tehnologia altor soluții etanolice folosite pe larg în practica farmaceutică și preparate, de obicei, în condițiile de uzină se aseamănă îndeosebi cu cea a iodului prin dizolvarea prealabilă a substanțelor medicamentoase (camforul, uleiurile eterice, mentolul, acidul formic, acidul salicilic ș. a.) în etanol de concentrația necesară. Particularitățile producerii lor sînt date în tab.8.

16.1.3. Soluții uleioase (*Solutiones oleosae*)

Din grupa aceasta de preparate în FS X este introdusă numai soluția de ulei camforat pentru uz extern (*Solutio Camphorae oleosae ad usum externum*). Acest preparat prezintă soluție tipică. Camforul se dizolvă în

Denumirea preparatului	Componenta, g în 1000 ml sol.	Particularitățile producerii	Condiții tehnice	Întreținutarea	Conservarea
<i>Spiritus camforatus</i> Etanol camforat	Camfor 100,0 Etanol 90%—700,0 Apă până la 1000,0	Camforul se dizolvă în etanol prin amestecare, apoi se adaugă apă	Camfor (FS X) Densitatea nu mai mare de 0,888	Extern cu frecțiune	În loc ferit de lumină
<i>Spiritus aceti formici</i> Etanol formic	Acid formic 14,0 Etanol 70% până la 1000,0	Dizolvarea și amestecarea sub nișă	Acid formic Densitatea 0,898	—	În loc rece, ferit de lumină
<i>Spiritus aceti salicilici</i> 1%, 2% Etanol salicilic de 1% și 2%	Acid salicilic —10,0; 20,0 Etanol 70% până la 1000,0	Tehnica securității (irită mucoasa nazală, oftalmică)	Acid salicilic 0,95—1,05 sau 1,915—2,105 Densitatea 0,892	—	În flacoane etanj
<i>Solutio acidi boricis spirituosae</i> 0,5%; 1%; 2%; 3%; 5% Soluție de acid boric etanolică 0,5%; 1%; 2%; 3%; 5%	Acid boric 5,0; 10,0; 20,0; 30,0 sau 50,0 Etanol 70% până la 1000,0	Dizolvare prin amestecare	Acid boric (FS X)	Antiseptică; picturi de urechi	În flacoane bine închise
<i>Solutio mentoli spirituosae</i> 1%; 2% Soluție de mentol etanolică 1%, 2%	Mentol 10,0 sau 20,0 Etanol 90%—990,0 sau 980,0	Dizolvarea în reactor închis	Mentol (FS X)	Extern, anti-septic slab, fricțiuni	În flacoane bine închise, la rece
<i>Solutiois viridis nitensis spirituosae</i> 1% aut 2% Soluție de verde brilliant etanolică 1% sau 2%	Verde brilliant 10,0 sau 20,0 Etanol 60% până la 1000,0	—	—	Antiseptic extern	—

ulei de floarea-soarelui încălzit la 40°C și se filtrează la cald printr-un filtru uscat. Dizolvarea se face într-un cazan emailat care se închide cu capac, înzestrat cu o cămașă de vaporii pentru a fi încălzit, și malaxor pentru amestecat. Preparatul prezintă o soluție transparentă uleioasă de culoare galbenă și miros de camfor. Conținutul ei trebuie să fie în limitele 10,5–11,2%. Intră în componența diferitelor prescripții și linimente. Livrarea: în flacoane câte 15 și 30 g.

Ulei de mentol 1% sau 2% (Oleum Mentoli 1% aut 2%). Preparatul prezintă soluția de mentol (natural sau racemat) în ulei de vaselină. Tehnologia este asemănătoare cu cea precedentă. Prezintă un lichid uleios cu miros slab de mentol. Livrarea: în sticle câte 10 ml. Conservarea: la loc rece.

16.1.4. Soluții glicerice (*Solutiones glyceroliceae*)

Din această grupă face parte soluția Lugol cu glicerol pentru uz extern (*Solutio Lugoli*). Se prepară astfel: 20 g de kalium iodid se dizolvă în 30 ml de apă într-un reactor emailat înzestrat cu malaxor. Apoi se adaugă 10 g de iod cristalic și amestecarea continuă pînă la dizolvarea completă a iodului. Pe urmă se adaugă în porții, amestecînd continuu, 940 ml de glicerol. Soluția se filtrează prin filtru de presiune. Se folosește pentru ungerea mucoasei traheale a cavității bucale, cînd bolnavii suferă de angină.

16.1.5. Standardizarea soluțiilor medicamentoase

Standardizarea soluțiilor medicamentoase se efectuează după concentrația substanțelor active, densitate și conținutul etanolului în soluțiile etanolice. Concentrația soluțiilor se determină prin metode de analiză fizico-chimice și se exprimă în procente de masă sau masă-volum.

Densitatea lichidelor se determină cu ajutorul areometrului sau a picnometrului (FS XI, vol. I, p.24). Areometrul (densimetrul) la temperatura de 20°C arată mărimea densității lichidului P_{20} cu exactitatea de 0,01.

În caz de determinare a densității cu o precizie mai mare de 0,001 se folosește picnometrul. Se cîntăresc picnometrul gol (m), cu apă distilată (m_1) și lichidul studiat (m_2). Densitatea P_{20} se calculează după formula:

$$P_{20} = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012,$$

unde 0,99703 este densitatea apei la 20°C (g/cm³) avînd în vedere densitatea aerului; 0,0012 – densitatea aerului la 20°C și presiunea barometrică de 1011 gPa (760 mm Hg).

Pentru obținerea soluției de concentrația necesară din soluție mai concentrată diluarea se face cu solventul respectiv. Calculele se fac după formula respectivă ori după regula amestecării.

Calculul diluării după masă se face după formulele:

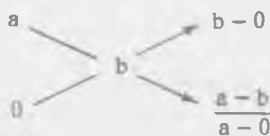
$$X = m \frac{b}{a} ; X = m \frac{(b - c)}{(a - c)} , y = m - X,$$

unde X – cantitatea necesară de soluție concentrată (g, kg); y – cantitatea solventului corespunzător (g, kg); m – cantitatea de soluție cu concentrație necesară (g, kg); a – concentrația soluției concentrate în procente de masă; b – concentrația necesară în procente de masă; c – concentrația soluției slabe în procente de masă.

Calculînd diluarea soluției concentrate după volum, se folosesc aceleași formule. În cazul dat x și y înseamnă cantitățile de volum al soluțiilor corespunzătoare; a, b, c – concentrațiile corespunzătoare în procente masă-volum sau pentru etanol în procente de volum:

$$X = V \frac{b}{a} ; X = V \frac{(b - c)}{(a - c)} .$$

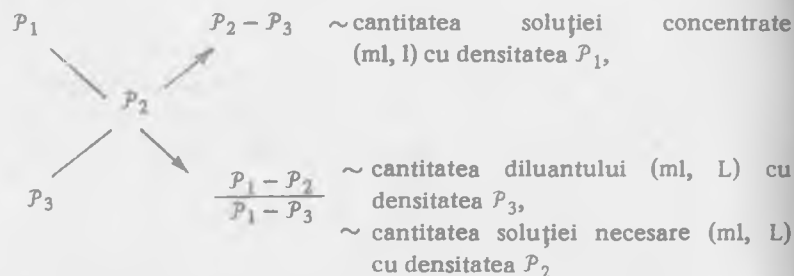
După regula amestecării, în condiția că concentrația $a > b > c$ ori densitatea $P_1 > P_2 > P_3$, datele se scriu în felul următor. În partea sîngă, colțul de sus, se arată concentrația soluției mai concentrate a (ori densitatea soluției mai concentrate P_1); în colțul din sînga, jos – concentrația solventului sau a soluției mai slabe c (ori densitatea soluției P_3), în caz de solvent pur $c = 0$, densitatea apei $P_3 = 1$. În centru se scrie concentrația necesară b (ori densitatea necesară P_2). Cifrele din dreapta se obțin prin diferența pe diagonale din cele mari pe cele mici. Ele arată cantitățile corespunzătoare (pe orizontale) ale soluției concentrate $b - c$ ori $P_2 - P_3$ și a solventului $a - b$ ori $P_1 - P_2$. Sumînd aceste mărimi, obținem cantitatea de soluție de concentrația necesară $a - c$ ori cantitatea soluției cu densitatea necesară $P_1 - P_3$



Dacă concentrația este exprimată în procente de masă, cantitățile de soluții se obțin în unități de măsură masă. Dacă concentrația este exprimată în masă-volum (ori procente de volum la etanol), cantitățile se obțin în unități de volum.

Regula amestecării dă posibilitate de a calcula, în ce raporturi trebuie de luat soluțiile, pentru a obține soluția de concentrația necesară, de determinat cantitatea soluției mai concentrate sau a solventului pentru a obține soluția de concentrația necesară, de calculat ce cantitate de soluție standard se va obține din soluția avută mai concentrată.

Calculule de diluare după densitate pot fi folosite la soluțiile ce nu se contractă la amestecare. Calculînd diluarea după densitate, cantitățile se obțin în unități de volum.



Calcululele diluării după volum:

$$(P_2 - P_3) \text{ ————— } (P_1 - P_2),$$

$$V \text{ ————— } X \text{ de unde } X = V \frac{(P_1 - P_2)}{(P_2 - P_3)}.$$

Calcululele diluării după masă:

$$(P_2 - P_3) \text{ ————— } (P_1 - P_2)$$

$$\frac{m}{P_1} \text{ ————— } \frac{X}{P_3} \text{ de unde } X = m \frac{P_3 (P_1 - P_2)}{P_1 (P_2 - P_3)},$$

unde X — volumul (masa) solventului, l (kg); V și m — volumul și masa soluției mai concentrate cu densitatea P_1 .

La fel se pot face calculule pentru cantitatea necesară a soluției mai concentrate, spre a obține cantitatea necesară de soluție standard ori pentru a întări soluția slab concentrată. De exemplu, cînd este nevoie de întărit concentrația unei soluții diluate prea tare cu o substanță solidă, calculule se efectuează după formula:

$$X = \frac{A(b - c)}{100 \cdot P - b},$$

unde X — cantitatea substanței solide, care trebuie adăugată la soluția diluată, g; A — volumul soluției diluate pregătite, ml; b — concentrația soluției cerute masă-volum, %; c — concentrația masă-volum faptică a soluției, %; P — densitatea soluției cu concentrația cerută masă-volum, kg/m³.

Toate preparatele descrise în acest capitol se normează prin monografii farmaceutice (MF) sau monografii farmaceutice temporare (MFT).

16.2. SIROPURI

Siropuri (*Sirupi*) se numesc preparatele, care prezintă soluții dense de zahăr în apă și sucuri de fructe, cît și amestecurile lor cu substanțe medicamentoase, tincturi și extracte. Ele sînt niște lichide transparente, vîscoase din cauza concentrației mari a zahărului în ele (pînă la 64%) cu mirosul și gustul substanțelor, care intră în componența lor. Principala destinație a siropurilor este mascarea gustului neplăcut al substanțelor medicamentoase principale. În această privință sînt cele mai însemnate componente ale medicamentelor, prescrise copiilor.

Pentru prepararea siropurilor se folosește zahăr de calitate superioară — rafinat, care conține nu mai puțin de 99,9% de zaharoză în recalcul la substanța uscată și nu mai mult de 0,4% de apă. Zahărul rafinat este de o culoare albă imaculată, cu ultramarină nu se înălbăstrește. Prezența ei în zahăr poate fi pricina distrucției siropurilor în urma apariției în el a hidrogenului sulfurat.

Zahărul în etanol anhidru este insolubil, însă pe măsura diluării lui cu apă, solubilitatea zahărului se mărește corespunzător. Așa, de exemplu, la temperatura camerei în alcool 70% se dizolvă circa 16%, iar în cel de 40% — pînă la 37% zahăr.

Soluțiile apoase de zahăr la presiunea atmosferică normală fierb la temperatura mai sus de 100°C. Bunăoară, siropul, care conține 50% zahăr, începe a fierbe la 101,8°C, 60% — la 103°C, 65% — la 103,8°C, 75% — la 107°C.

Concentrația mare a zahărului (circa 65%) face soluțiile practic saturate, presiunea osmotică ridicată a căreia preîntîmpină complet creșterea și dezvoltarea microorganismelor. Din această cauză siropurile nu se supun distrucției microbiene și se conservează bine atît ca atare, cît și cu conținut de substanțe medicamentoase.

Zahărul obișnuit nu se folosește pentru prepararea siropurilor, deoarece el conține o cantitate neînsemnată de proteine și poliglucide, care îi redau o

culoare gălbuie și un gust slab neplăcut. Zahărul este o substanță puternic higroscopică, de aceea pînă la producerea siropurilor el trebuie conservat în încăperi cu umiditatea relativă a aerului de pînă la 85%.

16.2.1. Clasificarea și nomenclatura siropurilor

În dependență de componența siropurilor, cunoaștem siropuri corective de gust și siropuri medicamentoase.

Siropurile corigente ale gustului se folosesc numai cu acest scop. Din această grupă fac parte siropul de zahăr și toate siropurile din fructe. Siropurile medicamentoase conțin unele substanțe medicamentoase sau altele.

Nomenclatura contemporană a siropurilor include următoarele preparate: a) corective de gust – siropul de zahăr, de vișine și de zmeură; b) medicamentose – siropul de nalbă mare (*Alteae*), revent, de lemn-dulce, pertusină, holosas, de măceș, sirop de aloe cu fier.

Siropul de zahăr este normat de FS X, toate celelalte de FS IX sau MFT.

16.2.2. Producerea siropurilor corective de gust

Siropul de zahăr (Sirupus sacchari). Siropul de zahăr se prepară în cazane de fier siropul, confecționate din cupru și înzestrate cu cămașă de abur. Cazanul are capac, o parte din care se deschide. Pe capac este fixată o țevă de ventilație pentru înlăturarea vaporilor. Amestecarea masei cazanului se face cu un malaxor tip ancoră ce are o viteză de rotație 47 turații/min. Malaxorul se pune în mișcare de către un motor, instalat deasupra cazanului, printr-un reductor. Siropul finit se descarcă prin ștuțul inferior care se închide cu o supapă. Pentru reglarea lui există o instalație cu șurub, care se rotește cu un mîner. Pentru fierberea cantităților neînsemnate de sirop sînt îndestulătoare ceștile din fontă emailată dotate cu manta, care se închid cu un capac și malaxor de lemn.

Pentru prepararea siropului în cazan mai întîi se toarnă apa în raportul 0,36 l la 0,64 kg de zahăr, apoi în manta se dă drumul la abur, se încălzește apa pînă la 60–70°C și prin amestecarea continuă se toarnă în porțiuni zahărul calculat. După dizolvarea completă a zahărului siropul se aduce de două ori la fierbere. Spuma formată (proteinele și poliglucidele) se înlătură. Fierberea siropului nu trebuie să fie prea lungă (încălzirea pentru dizolvarea

zahărului 35–40 minute și fierberea de două ori câte 20–25 minute), deoarece siropul se îngălbenește din cauza distrucției parțiale (caramelizării) a zahărului. Semn că siropul este gata servește dispariția spumei de pe suprafața lui. Caramelizarea deplină are loc la încălzirea zahărului pînă la 180–190°C, parțial ea se produce dacă siropul s-ar fierbe timp îndelungat.

Siropul gata se culege într-un colector în stare fierbinte prin ștuțul inferior, se strecoară printr-o sită metalică și se filtrează fierbinte. Filtrele utilizate cu acest scop pot fi de diferite construcții. Operațiile de mai sus se fac numai dacă cu sirop fierbinte, deoarece în stare răcită el devine foarte viscos.

Siropul de zahăr prezintă un lichid transparent, incolor, inodor, cu gust dulce, mediu neutru; densitatea 1,308–1,315.

Siropul de vișine (Sirupus cerazi) și *siropul de zmeură (Sirupus Rubi idaei)* se prepară prin dizolvarea a 62 părți de zahăr în 38 părți de suc transparent fermentat din fructele sus-amintite. Fructele proaspete de zmeură și vișine conțin pînă la 82% de apă, iar dintre substanțele dizolvate pînă la 10% alcătuiește zahărul (zaharoza și zahărul inversat), acizii organici 1,3–2,7% (în recalcul de acid malic), pectinele, substanțele tanante, coloranții și acidul ascorbic – aproximativ 25 mg%.

Pentru a obține preparate stabile este necesar ca din suc de fructe preliminar să fie înlăturate pectinele, deoarece după fierberea sucului cu zahăr și răcirea lui posterioară ele vor duce la transformarea siropului într-un gel.

Procesul preparării siropurilor din fructe se începe cu sortarea materiei prime, din care trebuie să fie înlăturate toate fructele verzi și stricate și de asemenea frunzele și crenguțele care au nimerit ca impurități. Fructele sortate se strivesc cu ajutorul unui concasor cu valțuri. Lățimea fisurii între valțuri pentru zmeură se instalează la 2–3 mm, iar pentru vișine – 3–4 mm cu evidența că prin aceasta nu se vor mărunți și simburii lor. Valțurile se rotesc cu o viteză de 50–100 turații/min.

Produsul zdrobit se introduce în baloane de sticlă cu gît larg, umplute pe 2/3 din volum, deasupra se acoperă cu o cantitate mică (1,5–2%) de zahăr, baloanele se închid cu dopuri în care sînt două orificii și se lasă să fermenteze la temperatura 20–25°C timp de cîteva zile. În unul din orificiile dopului este introdusă o țeavă de sticlă, capătul inferior al căreia aproape atinge fundul vasului. În alt orificiu se introduce o țeavă de sticlă îndoită, capătul inferior al căreia se află sub dop, iar cel superior este cufundat într-un vas cu apă (pentru a urmări eliminarea CO₂). Masa din cînd în cînd se amestecă prin ondulație. Fermentarea se consideră finită atunci cînd eliminarea CO₂ s-a oprit și proba sucului filtrat nu se tulbură dacă adăugăm o jumătate de cantitate de etanol.

Pectinele nu se dizolvă în etanol și dacă fermentarea nu s-a terminat, cad în precipitat. La fermentarea etanolică (se fermentează zahărul) sucul este limpede. Fermentarea poate fi efectuată în butoaie de stejar. Când fermentarea a luat sfârșit, produsul obținut se strecoară printr-un filtru-sac, iar restul se presează în presă, treptat mărindu-se presiunea.

Sucul colectat se decantează timp de 2-3 zile, după aceea el ușor se scurge de pe precipitat timp de 2-3 zile, se filtrează și imediat se prepară siropul. Pentru aceasta sucul se trece în cazanul de fierț sirop, se încălzește pînă la 70°C, se dizolvă în zahăr în proporție corespunzătoare și siropul se aduce la fierbere (înlăturînd spuma), apoi el se toarnă într-un vas, după necesitate filtrîndu-l printr-un strat triplu de tifon. Pentru siropurile din fructe cazanele trebuie confecționate din cupru roșu (necositorit). De la staniu siropurile capătă o nuanță întunecată. Fierberea îndelungată și aflarea în cazanul de cupru duc la apariția în sirop a impurităților de cupru și pierderea aromei. Este mai bine de folosit cazane emailate, nichelate sau argintate.

Farmacopeea IX admite prepararea siropurilor de zmeură și vișine din extractele alimentare corespunzătoare de calitate superioară. În acest caz 4 părți de extract se amestecă cu 96 părți de sirop de zahăr.

Siropul de vișine este transparent, de culoare roșie-închis, cu miros caracteristic plăcut (prezența benzaldehidei, formate în urma descompunerii amidalinei, aflate în sîmburi) și gust dulce-acriș. Densitatea 1,305-1,330 (pentru ambele siropuri). Conservarea: în recipiente închise etanș, în loc rece și întunecat.

16.2.3. Siropurile medicamentoase

Siropul de nalbă mare (Sirupus Althaeae) se prepară prin amestecarea a două părți de extract uscat de rădăcină de nalbă mare cu 98 părți sirop de zahăr. În lipsa extractului se poate de utilizat rădăcina de nalbă mare. Cu acest scop 4 părți de rădăcini fragmentate se macerează timp de 4 ore cu 50 părți de apă în prezența unei părți de etanol 90% (conservant). Extracția obținută se strecoară, fără a presa rămășița. Prin încălzire în 36 părți de filtrat se dizolvă 64 părți de zahăr, siropul se aduce la fierbere, se evaporă pînă la 95 părți și la sirop se adaugă 5 părți de etanol (ca conservant). Siropul de nalbă mare prezintă un lichid dens, transparent, de culoare gălbuie, cu miros slab specific și gust dulciș. Densitatea 1,322-1,327. Conservarea: în recipiente cu volumul pînă la 200 ml, în loc rece. Se folosește ca expectoranți în mixturi.

Siropul de revent (Sirupus Rhei). Se prepară prin dizolvarea a 1,25 părți de extract uscat de revent în amestec alcătuit din 2 părți de etanol de 90% și 3 părți de apă de fenicul. Soluția filtrată se amestecă cu 95 părți sirop de zahăr și se aduce la fierbere. În lipsa extractului uscat se pot folosi rădăcinile și rizomii de revent. Pentru aceasta 5 părți de rădăcină și rizomi de revent fragmentat se macerează cu 50 părți apă timp de 12 ore. Pentru extragerea deplină a emodinelor (substanțe cu caracter de acizi slabi) se adaugă 1/2 părți de kaliu hidroxid. Extractul se varsă, restul se scurge puțin, lichidele se amestecă, se fierb și se filtrează. În 36 părți de filtrat se dizolvă 64 părți de zahăr, siropul se aduce la fierbere, se concentrează până la 95 părți. La sirop se adaugă 3 părți de apă de fenicul și 2 părți de etanol.

Siropul de revent prezintă lichid de culoare roșie-brună cu miros și gust specific; se amestecă cu alcoolul, formînd soluție transparentă. Cu apa formează o soluție clară sau puțin opacă. Densitatea 1,310–1,344. Cu amoniacul dă o reacție caracteristică la antraheterozide. Siropul de revent ușor se alterează. Din această cauză el se toarnă fierbinte în recipiente de volum mic, care imediat se închid și dopurile se acoperă cu parafină topită. Conserarea: la loc rece. Se administrează *per se* în pediatrie ca un purgativ ușor.

Siropul de lemn-dulce (Sirupus Glycyrrhizae). Se prepară prin amestecarea a 4 părți de extract dens de lemn-dulce la o încălzire slabă cu 86 părți sirop de zahăr, după ce se adaugă 10 părți alcool de 90%. Siropul de lemn-dulce prezintă un lichid de culoare gălbuie-brună cu gust și miros specific. Densitatea 1,29–1,31. Se păstrează în recipiente bine închise, la loc rece. Se folosește ca expectorant și purgativ ușor *per se* sau în mixturi.

Pertusina (Pertusinum) – soluție din 12 părți de extract lichid de cimbru și cimbrisor și o parte de natriu sau kaliu bromid în amestec din 82 părți de sirop de zahăr și 5 părți alcool de 96%. Într-un cazan de fontă emailat se încarcă siropul de zahăr și prin amestecare se dizolvă în el kaliu bromid. Apoi se adaugă amestecul de extract lichid și etanol, din nou se amestecă timp de 15 min. și se lasă să se decanteze timp de 24 de ore. După decantare lichidul se filtrează printr-un strat triplu de tifon și se toarnă în recipiente a câte 100 g.

Pertusina prezintă un lichid întunecat, cu miros aromat și gust dulce. Densitatea 1,22–1,27. Se păstrează în loc rece. Se administrează în pediatrie ca expectorant și pentru ușurarea tusei în caz de bronșită și tuse convulsivă.

Siropul de măceș (Sirupus fructi rosae) se prepară din concentratul apos și siropul de zahăr invertit (pentru stabilizarea acidului ascorbic). În cazanul emailat de fiert siropul, dotat cu cămașă de abur și malaxor tip ancoră, se încarcă, conform prescripției, zahărul și apa. După adăugarea acidului citric

(sau tartric) se încălzește 30–40 min. la temperatura 90°C. În acest timp circa 30% de zahăr se invertează. După o perioadă de răcire siropul se trece prin pompă în filtrul-presă. Filtratul se strânge într-un măsurător, de unde în porțiuni aparte se trece în malaxor. Tot acolo din măsurător se toarnă concentrat de măceș. După malaxare amestecul, cu ajutorul pompei, se trece într-un măsurător tip colector, de unde siropul nimereste în aparatul de divizare (în flacoane câte 100 sau 200 g), iar de acolo la conveierul de divizare și mai departe la ambalare.

Preparatul prezintă un lichid roșu-brun de consistența siropului fără particule suspendate. Gustul este dulce, iar mirosul specific fructelor de măceș. Reziduu uscat constituie 71–73%, acidul ascorbic – nu mai puțin de 4 mg/ml, zahărul – nu mai puțin de 50%. Densitatea 1,37. Siropul se conservează mai bine la temperatura de până la 12°C. Doza pentru 24 ore: 1–3 lingurițe în caz de insuficiență și lipsa vitaminelor (în organism), mai ales la copii.

Siropul de aloe cu fier (Sirupus aloë cum ferro). La 881 părți de sirop din suc de aloe se aduc 100 părți de soluție de fier clorid proaspăt pregătită cu conținut de 20% de fier, 15 părți de acid clorhidric diluat și 4 părți de acid citric (sau tartric). Densitatea 1,28–1,33. Conținutul de fier oxidat trebuie să fie nu mai mare de 0,002%. Fisionarea: câte 100 și 200 g în recipiente de sticlă. Se administrează în caz de anemie. În condiții rele de stocare (în loc ferit de lumină sau în recipient întunecat) siropul de aloe cu fier treptat se transformă într-un lichid gri, ce se lămurește prin oxidarea perclorurii de fier în compuși ai oxidului de fier. Dacă procedeul de oxidare se află în stadiul începător, siropul mai poate fi corectat, expunând recipientele cu sirop la lumina solară.

Analiza siropurilor. La analiza tuturor siropurilor se determină densitatea, iar în cazul indicațiilor MF și ale MFT se controlează prezența metalelor grele, a melasei de amidon, anhidridei sulfuroase, coloranților.

16.3. APELE AROMATICE

Ape aromatice (*Aquae aromaticae*) se numesc preparatele, care conțin în soluția apoasă sau etanol apoasă uleiuri eterice. Ele prezintă lichide transparente sau puțin opace, cu mirosul substanțelor încorporate în ele. Însemnătatea curativă a apelor aromatice, de obicei, este limitată prin corijarea mirosului și gustului medicamentelor, în componența cărora intră substanțe cu

proprietăți organoleptice neplăcute. Însă ele uneori posedă și proprietăți particulare curative, care se manifestă printr-o acțiune slabă antiseptică și salivară, intensificare a proprietăților resorbitive și peristaltice ale stomacului. În această privință se deosebește apa aromatică de migdale, care se folosește în unele cazuri ca preparat curativ.

Apele aromatice pot fi obținute prin două metode: prin antrenarea produsului vegetal cu conținut de ulei eteric cu vapori de apă și prin dizolvarea în apă a uleiurilor eterice. În trecut apele aromatice se obțineau numai prin antrenare. A doua metodă se folosește mai pe larg în practica farmaceutică ca fiind rapidă și simplă. Însă trebuie menționat că apele aromatice de aceeași numire, dar preparate prin diferite metode, nu sînt identice. Prin antrenare în apa aromatică trece tot complexul de substanțe aromatice volatile, tipice plantei date. Preparînd apă aromatică din uleiul eteric obținut din aceeași plantă, preparatul va fi lipsit de acele componente ale uleiului eteric care, fiind ușor solubile în apă, au trecut cu distilatul în condensat.

16.3.1. Ape aromatice preparate prin antrenare (Aquae aromaticae per distillationem parandae)

Metoda preparării apelor aromatice prin antrenarea cu vapori de apă principal nu se deosebește prin nimic de metoda preparării uleiurilor eterice prin metoda antrenării cu vapori. Diferența constă numai în aceea că în cazul apelor aromatice procedeul antrenării se face astfel, încît uleiul eteric după condensarea vaporilor lui se dizolvă complet într-o cantitate de distilat. Cu scopul ridicării concentrației uleiului eteric în apa aromatică, cît și pentru stabilizarea preparatului, deseori se adaugă etanol (pînă la 20%) la distilat în colector (apă aromatică) sau în amestecul cu care se umețează produsul înainte de a fi antrenat (apa de coriandru). Deoarece procedeele de producție sînt asemănătoare și bazele lor teoretice sînt analogice.

16.3.1.1. Bazele teoretice ale procesului de antrenare a uleiurilor eterice cu vapori de apă

Antrenînd uleiurile eterice cu apa, avem de a face cu sisteme binare, alcătuite din două lichide, reciproc insolubile și chimic nereacționînd unul cu altul (parțial totuși uleiul eteric se dizolvă în apă). Pentru atare amestecuri

este caracteristic, că ele fierb la temperatură mai mică decât fiecare din componente în parte. Bunăoară, benzaldehida fierbe la $173,3^{\circ}\text{C}$ (la presiunea normală), iar amestecul ei cu apa – la $97,9^{\circ}\text{C}$. Trebuie de menționat că cît de ridicată n-ar fi temperatura de fierbere a substanței date, cu apa ea se va distila la o temperatură totdeauna mai joasă decît 100°C , deoarece temperatura de fierbere a amestecului este mai joasă decît punctul de fierbere al oricărui component, inclusiv și al apei. Să luăm un exemplu, cînd distilării i se supune un singur component – apa. În acest caz apa va începe a fierbe la acea temperatură, cînd presiunea vaporilor ei va deveni egală presiunii atmosferice, deci la 100°C , dacă presiunea atmosferică va fi egală cu 760 mm Hg ($10,13 \times 10^4 \text{ N/m}^2$). Această temperatură nu se va schimba atît timp cît va avea loc procesul distilării. Admitem că la apă se adaugă ulei eteric. Deasupra amestecului se va observa presiunea vaporilor fiecărui din aceste lichide. Conform legii lui Dalton, presiunea generală a amestecului vaporilor este egală cu suma presiunilor parțiale ale componentelor:

$$P = P_a + P_u,$$

unde P_a – presiunea parțială a apei; P_u – presiunea parțială a uleiului.

Ca rezultat presiunea amestecului vaporilor va atinge pe cea atmosferică încă pînă la fierberea apei. Dacă vom lua, bunăoară, terebentina și apa, atunci la presiunea atmosferică prima va fierbe la 160°C , a doua – la 100°C , însă prin distilarea amestecată ele se vor antrena la $95,5^{\circ}\text{C}$, deoarece la această temperatură presiunea parțială a terebentinei va fi egală cu $1,52 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (114 mm Hg), iar a apei – $8,61 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (646 mm Hg), ce în sumă va da $10,13 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$ (760 mm Hg). Aici are loc fenomenul cînd o parte din presiunea vaporilor unui lichid (apa) se suprapune deasupra vaporilor altui lichid (terebentina). Astfel se atinge același efect, care s-ar obține, bunăoară, dacă presiunea la distilarea terebentinei ar fi coborîtă pînă la 114 mm Hg, sau ce este tot aceea pentru apă – 646 mm Hg. Trebuie de adăugat că temperatura antrenării amestecului descris ($95,5^{\circ}\text{C}$) va fi constantă atîta timp, cît terebentina se va afla de sine stătător. Cum numai ea dispăre și restul de terebentină se dizolvă în apă, se schimbă și presiunea, și temperatura, și raportul dintre componente în amestecul lor de vapori.

Calcularea raporturilor în amestecul de vapori ai uleiului eteric și ai apei se efectuează după legea lui Dalton.

Pentru cazul amestecului discutat terebentină + apă vaporii de apă vor ocupa volumul:

$$760 \text{ ————— } 100 \quad X = \frac{646 \cdot 100}{760} = 85\%,$$

$$646 \text{ ————— } X$$

$$\text{iar a terebentinei: } X_1 = \frac{114 \cdot 100}{760} = 15\%.$$

Calcularea cantităților componentelor în amestec (sau ce este una și aceeași, în distilat) se face după formula:

$$\frac{g_a}{g_u} = \frac{M_a \cdot P_a}{M_u \cdot P_u},$$

unde g_a și g_u — masele vaporilor de apă și ulei eteric; P_a și P_u — presiunile lor parțiale; M_a și M_u — masele lor moleculare relative.

Din această formulă reiese că prin antrenarea a două lichide, insolubile reciproc, și care chimic nu reacționează între ele, cantitățile lor în greutate a amestecului vaporilor lor se raportează între ele, ca și produsul presiunilor lor parțiale la masa lor moleculară.

Înlocuind în formulă mărimile corespunzătoare pentru amestecul terebentină-apă, vom obține:

$$\frac{g_a}{g_u} = \frac{646 \cdot 18}{114 \cdot 136} = \frac{11628}{15504} = \frac{0,75}{1},$$

deci fiecărei părți în greutate de terebentină la presiunea normală în distilat îi corespund 0,75 părți (masă) apă sau, dacă vom exprima datele în procente, conținutul apei în amestecul vaporilor este:

$$\begin{array}{l} (0,75 + 1) \frac{\quad}{\quad} 100 \\ 0,75 \frac{\quad}{\quad} a, \% \end{array} \quad a, \% = \frac{100 \cdot 0,75}{1,75} = 42,9\%,$$

iar conținutul terebentinei (u) în amestecul vaporilor:

$$\begin{array}{l} (0,75 + 1) \frac{\quad}{\quad} 100 \\ 1 \frac{\quad}{\quad} u, \% \end{array} \quad u, \% = \frac{100 \cdot 1}{1,75} = 57,1\%.$$

Calculînd componența procentuală a amestecului vaporilor, totodată se află și consumul teoretic al vaporilor ce are loc la hidrodistilarea uleiului eteric. Datele practice căpătate au o eroare neînsemnată de la cele teoretice.

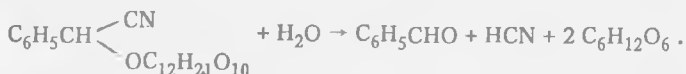
Antrenînd uleiurile eterice din produsul vegetal, se consumă cu mult mai mulți vapori decît la antrenarea uleiurilor obținute aparte. Cauza constă în aceea că uleiul eteric în plante se află în glande, canale, pungii. Deci, nu există un contact direct al uleiului eteric cu apa. Pînă ce uleiul difuzează prin membranele celulelor, vaporii se consumă fără scop. O însemnătate oarecare o au de asemenea și legăturile superficiale dintre particulele drogului și ale

uleiului eteric, care reține o cantitate oarecare de ulei eteric. În sfârșit, uleiurile grase, ceara și rășinile sînt niște factori, care au un rol însemnat și influențează mărirea consumului vaporilor. Aceste substanțe dizolvîndu-se în uleiul eteric, coboară elasticitatea vaporilor lor și ca rezultat crește cantitatea de apă în distilat.

În cazul preparării apelor aromate prin antrenarea cu vapori preliminar procedurii distilării, de obicei, are loc macerarea drogului cu apă timp de 12 ore, uneori în prezența etanolului. Aceasta simplifică considerabil difuzia uleiurilor eterice din canale (de exemplu, la coriandru) și pungi, și se obține distilat de concentrația necesară.

16.3.1.2. Apa de migdale amare (*Aqua Amygdalarum amararum*)

Se întrebuițează în calitate de preparat medicamentos de la începutul sec.XIX. Ca materie primă servesc semințele migdalului amar (*Amygdalus communis* L. var. *amara*). Semințele nu conțin ulei eteric în stare liberă: el este legat chimic în glicozida amigdalină. De aceea antrenarea trebuie să fie precedată de descompunerea amigdalinei, care are loc în oarecare condiții (în prezența apei la temperatura camerei) sub acțiunea fermentului emulsina în semințe. Astfel amigdalina se descompune în aldehida benzoică, hidrogen cianid și glucoză:



Aldehida benzoică și hidrogenul cianid în stare liberă se capătă numai parțial. Partea cea mai mare a lor se va găsi în formă de benzaldehidcianhidrină:



Astfel, printre produsele vegetale se vor afla: benzaldehidcianhidrina, aldehida benzoică și hidrogenul cianid. Primele două produse asigură mirosul specific al preparatului – miros de migdale amare.

Semințele migdalului amar sînt bogate în ulei gras (pînă la 50%), care are preț costisitor atît din punct de vedere medical, cît și alimentar. De aceea apa de migdale amare se obține din semințele degresate, din macuhul lor. Se recomandă să fie folosit macuhul obținut în urma presării la rece a uleiului, deoarece prin presarea fierbinte enzima emulsina, ca substanță proteică se va denatura și turtele de macuh nu vor conține cantitatea necesară de catalizator. Pentru a prepara apa de migdale 12 părți de macuh de semințe de migdal măcinat grosior se introduc în alambic, se acoperă cu 20 părți de apă, se amestecă riguros și se macerează în cazanul închis timp de 12 ore la temperatura camerei. Astfel amigdalina și emulsina, ca substanțe solubile în apă, se extrag cu apa. Totodată are loc hidroliza amigdalinei.

Instalația de antrenare trebuie să fie strânsă riguros și căptușită bine în locurile de unire a diferitelor părți. Capătul țevii condensatorului trebuie să fie cufundat în etanol, care în cantitate de 3 părți se toarnă în colector. Datorită acestui fapt se preîntâmpină pierderea cianurii de hidrogen (și nimerirea ei în mediul ambiant). În afară de aceasta, prin antrenare etanolul va înfriuri dizolvarea activă a benzaldehidei și a benzaldehidcianhidrinei și totodată va preîntâmpina hidroliza cianurii de hidrogen:



Cînd termenul de macerare s-a epuizat, începe antrenarea, trecînd abur acut prin amestec. Încălzirea se face la început încet, mărind apoi treptat cantitatea vaporilor acuiți. Cînd în colector vor fi strînse 12 părți de distilat (împreună cu etanol), se va schimba colectorul și se vor mai strînge în plus încă 3 părți de distilat. Apoi în ambele părți de distilat se determină conținutul de hidrogen cianid și dacă în distilatul principal conținutul lui va fi mai mare de 0,1%, distilatul se diluează conform calculelor cu al doilea distilat, la care se adaugă cantitatea necesară de alcool. Apa de migdale aromatică poate fi preparată de asemenea prin diluarea apei de migdale concentrată cu alcool de 45%. Concentratul se prepară prin dizolvarea uleiului eteric al migdalului amar în alcool de 95% (soluții de 20 și 40%).

Apa de migdale amare prezintă un lichid incolor, aproape transparent, cu miros caracteristic de migdal amar. Densitatea nu e mai mare de 0,960. Conține etanol în cantitate de 20–22%. Conținutul de hidrogen cianid trebuie să fie în limitele 0,09–0,11%, în această cantitate intră și partea de hidrogen cianid liber care trebuie să fie pînă la 0,02%. Preparatul se folosește în calitate de analgezic, calmant al SNC, care micșorează temperatura și provoacă fenomene de febritate. Lista B. 0,8–1,6 ml (30–60 picături).

Preparatul se conservează în recipiente de sticlă bine închise, de culoare oranj, în loc rece, ferit de lumină. Cu timpul în urma diferitelor transformări chimice în preparat pot apărea astfel de impurități nedorite ca: amoniacul, amoniul clorid, benzhidramina, benzoina, acidul benzoic etc. Din cauza acestor impurități apa de migdale devine tulbure, capătă un miros neplăcut, în preparat se micșorează conținutul de hidrogen cianid, apar cristale de benzoină.

Apa etanolică de coriandru (Aqua Coriandri spirituosă) în calitate de preparat medicamentos pentru prima dată a fost inclusă în FS VIII. Pentru prepararea ei o parte de fructe de coriandru măcinate (*Coriandru sativum* L.) se macerează cu un amestec alcătuit din o parte de etanol și 10 părți apă

timp de 12 ore. O dată cu expirarea termenului indicat, se dă drumul în alambic la aburi acuzi și se culeg 10 părți de distilat, care este preparatul finit. Apa etanolică de coriandru prezintă un lichid incolor, transparent sau puțin opac, cu miros de coriandru și gust plăcut de mirodenie. Densitatea 0,950–0,980. Fructele coriandrului conțin circa 0,5% ulei eteric. Astfel, se obține apă aromatică de concentrația 1 : 2000. Apa etanolică de coriandru se administrează ca corectiv de gust și miros al medicamentelor.

16.3.1.3. Ape aromatice preparate prin dizolvare (*Aquae aromaticae per mixtionem cum oleo paranda*)

Apele aromatice din această grupă se prepară prin triturarea în mojar a unei părți de ulei eteric cu 10 părți de talc, după ce masa primită se trece într-un balon de sticlă și se agită puternic cu apă încălzită la 60–70°C. Prin triturare particulele de talc se acoperă cu o membrană de ulei eteric, datorită căreia se mărește puternic suprafața fazei uleioase. Acest fapt, cât și utilizarea apei încălzite, asigură dizolvarea activă și deplină a uleiului eteric în apă. Lichidul răcit se filtrează printr-un filtru de hîrtie prealabil umectat cu apă (prin așa filtru nu trec picăturile de ulei nedizolvate).

Apele aromatice de mentă și fenicul (1 : 1000) se utilizează în mixturi în calitate de *corectiv*. Apa de fenicul se utilizează și în pediatrie, în caz de meteorism, iar cea de mentă – la clătiri: apa de trandafir este, de obicei, un preparat cosmetic și se prepară în raportul de 1 : 4 000.

Toate apele aromatice trebuie să fie conservate în recipiente de sticlă, în loc rece. Ca semn de descompunere a lor servește apariția turburelii și a fulgilor, gustul mucilaginos și mirosul neplăcut.

Capitolul 17

SPECII (SPECIES). PULBERI (PULVERIS)

17.1. SPECII

Afît speciile, cât și pulberile fac parte din formele medicamentoase solide.

Speciile prezintă amestecuri de produse vegetale, fragmentate potrivit, cu sau fără adaos de alte substanțe medicamentoase. Ele servesc la prepararea

soluțiilor extractive apoase ca: ceaiurile, infuziile și decocturile pentru clătiri, băi etc. sau se folosesc pentru fumigații. Se pot aplica și ca atare îmbinate cu apa caldă pentru comprese calde.

Pînă în secolul trecut, produsele vegetale, respectiv speciile, au ocupat un loc important în arsenalul terapeutic. Ca urmare a izolării principiilor active în stare pură și mai ales a dezvoltării impetuoase a sintezelor de medicamente, astăzi speciile au o importanță redusă; deși au proprietăți prioritare față de alte forme medicamentoase, numărul lor în farmacopei, formulare a scăzut.

S-a dovedit însă și prin metode de investigații moderne că datorită compoziției complexe în care se găsesc principiile active în plantele medicinale, acțiunea farmacodinamică a ceaiurilor diferă de acțiunea principiilor active pure și, în anumite cazuri, mai ales la îmbolnăviri cronice, utilizarea lor este pe deplin justificată.

Speciile sînt denumite ori după componentul lor principal, ori după numele persoanei care a formulat compoziția, ori în funcție de modul de întrebuințare sau, cel mai frecvent, după acțiunea terapeutică.

În trecut speciile se preparau exclusiv în farmacii, actualmente majoritatea lor se prepară pe scară industrială. Aceasta se explică, în primul rînd, prin operația grea de fragmentare a produsului vegetal. În afară de aceasta, în condițiile de uzină există toate posibilitățile desăvîrșirii de mai departe a acestei forme medicamentoase atît în privința calității fragmentării și omogenității amestecării, cît și prin lichidarea neajunsului principal al speciilor – inexactitatea dozării lor la administrare.

17.1.1. Prepararea speciilor

Prepararea speciilor constă din următoarele etape: fragmentarea, cernerea, amestecarea, ambalarea și etichetarea.

Produsele vegetale care intră în componența speciilor se fragmentează fiecare aparte în funcție de structura țesutului vegetal respectiv și de proprietățile principiilor active.

Frunzele, partea aeriană, scoarța, rădăcinile și rizomii se fragmentează cu ajutorul tocătoarelor.

Rădăcinile și rizomii mai apoi se fragmentează în mori cu discuri sau în concasoare cu valțuri. Fructele, semințele și frunzele fragile (strugurii-ursului, merișorul, eucaliptul) se fragmentează folosind diferite mori. Florile, cu excepția celor de tei, de lumînărică și de mușețel, se folosesc întregi.

Gradul de fragmentare este determinat de modul de administrare a speciei. Speciile pentru prepararea infuziilor și decocturilor (*Species ad infusum et decoctum*), administrate intern sub formă de ceaiuri, pentru gargare, comprese etc., trebuie să aibă următoarele dimensiuni ale particulelor: frunzele și partea aeriană – 4–6 mm, tulpinile, scoarța și rădăcinile – 3 mm, fructele și semințele – 0,5 mm, speciile pentru fumigații (*species fumales*) – 3 mm, speciile pentru băi (*species pro balneo*) – 2 mm. După fragmentare speciile se cern de praf prin site cu diametrul orificiilor 0,2 mm.

Părțile componente ale speciilor se amestecă în tobe de amestecare care asigură o omogenizare mai perfectă.

Obținerea unui amestec omogen este o operație destul de dificilă, întrucât fragmentele speciilor au diferită mărime, formă, masă și de aceea sînt predispuse de a se stratifica.

În specii se pot încorpora diferite substanțe medicamentoase (pulberi, uleiuri volatile etc.). Incorporarea acestor substanțe se poate realiza prin diferite procedee:

– pulberile solubile se dizolvă în cantitate minimă de apă necesară dizolvării și produsul vegetal, așezat într-un strat subțire, se pulverizează cu aceeași soluție concentrată, apoi se usucă în dulapul de uscare la 40°C;

– pulberile insolubile se presară pe stratul subțire al produsului vegetal umezit în prealabil cu apă sau etanol diluat;

– uleiurile volatile și extractele se dizolvă în etanol și se încorporează în mod analog sărurilor solubile.

17.1.2. Tehnologia particulară și nomenclatura speciilor

Exemplu de preparare a speciei oficinale antiastmatice. În componența ei intră părți masă: frunze de măslariță – 1; frunze de mătrăgună – 2; frunze de laur – 6; natriu nitrat – 1. Pulberea grosieră de frunze (sita cu orificiile diametrului 3 mm) este amestecată în malaxorul cu palete. Apoi amestecul se umeștează cu natriu nitrat (în 3 părți de apă) și din nou se amestecă riguros. Amestecul umețat se usucă la temperatura de pînă la 60°C pînă se obțin 10 părți masă. Umiditatea în specie nu trebuie să depășească 12%, cenușa – 25%, conținutul alcaloizilor să fie în limitele 0,2–0,25%. În cazul cînd specia conține alcaloizi mai mult decît trebuie, preparatul se diluează cu frunze de urzică fragmentate (sita cu diametrul orificiilor de 3 mm), umețate cu natriu nitrat în raportul: o parte de natriu nitrat la 9 părți de urzică. Astmatolul se

Tabelul 9

Exemple de specii							
Denumirea speciei	Componenta	Părți de masă					
		1	2	3	4	5	6
Specie pectorală (<i>Species pectorales</i>)	Muguri de pin	—	—	1	—		
	Frunze de podbal	2	4	—	2		
	Frunze de pătlagină	—	3	—	—		
	Frunze de salvie	—	—	1	—		
	Partea aeriană de sovîr	1	—	—	—		
	Rădăcini de nalbă mare	2	—	2	2		
	Rădăcini de lemn-dulce	—	3	2	2		
	Frunze de anason	—	—	1	—		
Specie sedativă (<i>Species sedativae</i>)	Frunze de fenicul	—	—	—	1		
	Frunze de mentă	2	—	—	—		
	Frunze de trifoi de baltă	2	—	—	—		
	Conuri de hamel	1	—	—	—		
	Rădăcini și rizomi de odolean	1	—	—	—		
Specie colagogă (<i>Species cholagogae</i>)	Inflorescențe de imortelă	4	4	—	—		
	Frunze de mentă	2	2	—	—		
	Frunze de trifoi de baltă	3	—	—	—		
	Partea aeriană de coada-șoricelului	—	2	—	—		
	Fructe de coriandru	2	2	—	—		
Specie astringentă (<i>Species adstringens</i>)	Fructe de mălin	6	—	—	—		
	Fructe de afin	4	—	—	—		
	Conuri de arin	—	7	—	—		
	Rizomi de răculeț	—	3	8	5		
	Rizomi de ștevie	—	—	—	5		
	Rizomi de scipeți	—	—	2	—		
Specie laxativă (<i>Species laxans</i>)	Scoarță de crușin	3	3	—	—		
	Frunze de urzică	2	3	—	—		
	Frunze de mentă	—	2	—	—		
	Partea aeriană de coada-șoricelului	1	—	—	—		
	Rizomi de obligeană	—	1	—	—		
Specie diuretică (<i>Species diureticae</i>)	Rizomi și rădăcini de odolean	—	1	—	—		
	Frunze de struguri-ursului	6	4	—	—		
	Frunze de mesteacăn	—	—	5	2		
	Partea aeriană de coada-calului	—	—	5	4		
	Flori de albăstriță	2	—	—	—		
	Rădăcini de lemn-dulce	2	2	—	—		
Specie diaforetică (<i>Species diaphoreticae</i>)	Fructe de ienupăr	—	4	—	4		
	Inflorescențe de tei	5	—	2	—		
	Fructe de zmeură	5	4	2	—		
	Fructe de anason	—	—	2	—		
	Frunze de podbal	—	4	2	—		
	Frunze de merișor	—	—	2	—		
	Partea aeriană de sovîr	—	2	—	—		

Denumirea speciei	Componenta	Părți de masă			
		1	2	3	4
1	2	3	4	5	6
Specie antihemoroidală (<i>Species antihemorrhodis</i>)	Frunze de siminichie	2	—	—	—
	Partea aeriană de coadă-șoricelului	2	—	—	—
	Fructe de coriandru	2	—	—	—
	Scoarță de crușin	2	—	—	—
	Rădăcini de lemn-dulce	2	—	—	—
Specie carminativă (<i>Species carminativae</i>)	Frunze de mentă	3,3	2,5	—	—
	Rădăcini și rizomi de odolean	3,3	2,5	—	—
	Fructe de chimen	—	2,5	2,5	—
	Fructe de fenicul	3,3	2,5	—	—
	Inflorescențe de mușețel	—	—	5	—
	Partea aeriană de sovriv	—	—	2,5	—

administrează la bolnavii ce suferă de astm bronșic: se arde jumătate de linguriță de ceai și se aspiră fumul sau se fumează o țigară, plină cu pulbere de astmatol. Toate celelalte numeroase prescripții de specii (ceaiuri) nu sînt oficinale și sînt reglementate de DTN.

Adeseori speciile cu un efect terapeutic identic au componență diferită. Spre exemplu, există patru prescripții ale speciilor pectorale și astringente; trei prescripții ale speciilor diuretice, diaforetice, carminative; două prescripții ale speciei laxative etc. (tab. 9). În practica curativă se folosesc tot mai pe larg specii din mai multe componente, spre exemplu, specia pentru mixtură după prescripția lui M.N.Zdrenko, specia antidiabetică etc.

S-a observat tendința de înlocuire a speciilor cu preparate sumare analogice, și anume cu ceaiuri curative ușor solubile. O reputație mondială au căpătat ceaiurile firmei "Nattermann" (Germania). Tehnologia elaborată de această firmă constă în faptul că produsele vegetale se extrag minuțios, apoi o cantitate exactă de soluție extractivă din diferite produse vegetale se amestecă și se trece în uscătoarea prin pulverizare. Produsul se deshidratează timp de cîteva secunde la temperaturi mici. Firma livrează ceaiuri ce conțin mai multe componente: holasflux — 11 componente, uroflux — 9, bronhiflux — 12, nev-roflux — 6 etc.

Speciile se prepară în cantități mici, corespunzătoare consumului; ele nu se depozitează mai mult de un an.

Identificarea și controlul speciilor se realizează după caracterele macroscopice, microscopice și prin reacțiile de identificare prevăzute de FS și MFT la produsele vegetale respective.

17.1.3. Ambalarea speciilor

Speciile se livrează în cutii de carton a câte 50, 100, 150, 200 g. Pe etichetă este indicată componența speciei și modul de administrare. Asemănător plantelor medicinale presate aparte (bunăoară, *Briketum herbae Bidentis*, *Briketum rhizomatis cum radicibus Valerianae*, *Briketum flores Chamomillae* etc.) se livrează de asemenea specii în formă de brichete unidoze sau plăci cu creștătură divizate în 10 părți egale. Prin brichetare se asigură: a) dozarea mai precisă; b) păstrarea mai perfectă; c) transportarea mai ușoară.

17.2. PULBERI

Pulberile pot fi definite din punct de vedere tehnologic și din punct de vedere fizico-chimic, adică al sistemului dispers pe care îl reprezintă. Din punct de vedere tehnologic, pulberile sînt preparate solide, obținute din una sau mai multe substanțe medicamentoase pulverizate și amestecate; ele se folosesc ca atare sau dozate. Din această definiție rezultă necesitatea utilizării operațiilor de pulverizare și amestecare la prepararea lor.

Sub aspect fizico-chimic, pulberile pot fi definite ca sisteme disperse eterogene de substanțe solide în mediu gazos, caracterizate prin structură solidă și prin sisteme capilare închise de particulele substanței solide. Pulberile pot forma dispersii grosiere, macroeterogene, microdispersii pînă la dispersii coloidale, în funcție de mărirea particulelor dispersate, natura lor, acțiunea reciprocă cu mediul de dispersie. Într-o pulbere, în mod obișnuit, particulele nu au toate aceeași mărime, ci ele pot fi de ordinul micrometrilor, pînă la dimensiuni de ordinul milimetrilor; ele prezintă, prin urmare, o distribuție granulometrică foarte variată.

Gradul de finețe al sistemului dispers reprezentat de pulberi, respectiv dimensiunea particulelor substanțelor medicamentoase, au căpătat o importanță deosebită în lumina cercetărilor biofarmaceutice, care au relevat influența gradului de dispersie a unei pulberi asupra resorbției și eficacității terapeutice unor medicamente (grizeofulvina, fenotiazina, sulfanilamidele etc.).

Din punct de vedere tehnologic, o reducere prea avansată a mărimii particulelor unei pulberi poate duce la anumite inconveniente, și anume:

- scăderea solubilității, prin formarea, datorită unei puternice încărcări electrostatice, din microparticulele pulberii a unor agregate care se dizolvă mai greu;
- scăderea proprietăților reologice de curgere a pulberilor, ceea ce influențează exactitatea dozării la comprimare, divizarea pulberilor în doze etc.;
- încărcătura electrostatică a microparticulelor dificultează amestecarea pulberilor și uniformizarea lor;

- se favorizează absorbția umidității;
 - se reduce foarte mult stabilitatea substanțelor foarte fin pulverizate.
- Gradul de finețe al sistemului dispers solid reprezentat de pulberi, este în funcție de procesul tehnologic și de tipul forme medicamentoase.

17.2.1. Prepararea pulberilor

Producerea pulberilor în condiții industriale constă din următoarele etape: pulverizarea materiei prime, cernerea, amestecarea (în cazul pulberilor compuse), divizarea și ambalarea. La etapa de pulverizare este importantă alegerea corectă a mașinii de măcinat: se ia în considerație duritatea materialelor și gradul de dispersie necesar. În funcție de destinație și modul de administrare, fața de pulberi sînt înaintate diferite cerințe în privința gradului de dispersie.

Pulberile cristaline, destinate pentru dizolvare înainte de a fi administrate bolnavilor (spre exemplu magneziul sulfat, acidul boric etc.), de obicei se livrează sub formă de pulberi semifine, mijlocii sau chiar grosicioare (0,2–0,3 mm). Pulberile pudre, destinate pentru tratarea diferitelor afecțiuni ale pielii sau ale mucoaselor, trebuie să fie pulverizate foarte fin (0,090–0,093 mm) cu scopul de a mări suprafața de contact a acestor particule.

La prepararea pulberilor compuse în condiții de uzină fiecare component se pulverizează aparte și se cerne prin sita corespunzătoare. Problema principală la obținerea pulberilor compuse este omogenitatea amestecării lor. Cel mai des se folosesc malaxoare tip tobe, cea mai simplă și ușoară metodă de amestecare este atunci cînd componentele inițiale intră în cantități aproximativ echivalente, cu aceleași dimensiuni ale particulelor și cu aceeași densitate. În acest caz toate componentele se încarcă în tobe și se amestecă pînă la obținerea unui amestec omogen.

Dacă în amestec intră un component într-o cantitate neînsemnată, atunci pentru uniformitatea repartizării lui e necesară o mărunțire suplimentară a particulelor. Cu cît concentrația acestui component în amestec va fi mai mică, cu atît mai fine trebuie să fie particulele lui. La o diferență considerabilă a dimensiunilor particulelor unor componente e rațional de a pulveriza particulele mai mari pînă la dimensiunile celor mai mici, cu scopul obținerii unui amestec mai omogen.

Industria farmaceutică livrează pulberi simple și compuse, de regulă, nedivizate. Ambalarea pulberilor se face cu ajutorul dozatoarelor speciale: dozatoare elicoidale și dozatoare sub vid, care divizează pulberile după volum. Ele sînt simple în plan constructiv, în exploatare și la erori de 2–3% au un randament de pînă la 300 doze/min. Cu cît doza este mai mică, iar viteza mai mare, eroarea crește.

Principiul de lucru al dozatorului elicoidal este demonstrat în fig. 114. Pulberea se încarcă în buncăr (6) unde se amestecă cu malaxorul (5) care

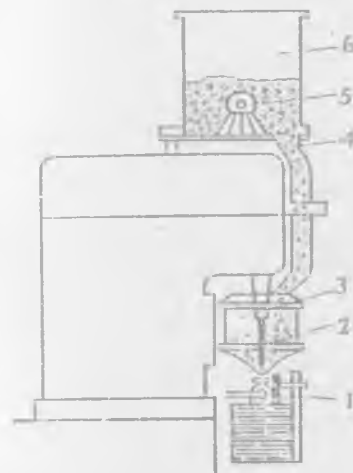


Fig. 114. Principiul de lucru al dozatorului elicoidal (cu șnecl). Lămurire în text

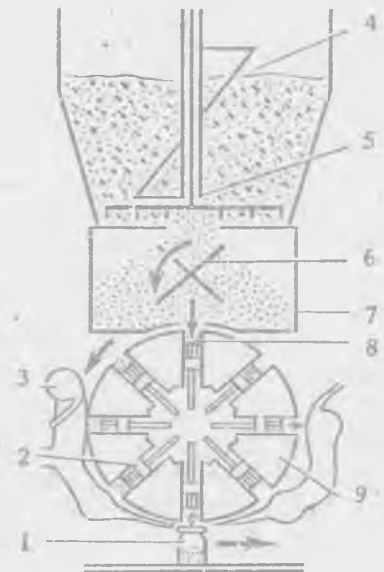


Fig. 115. Principiul de lucru al dozatorului cu camere sub vid. Lămurire în text

apoi cu ajutorul regulatorului prin supapă (4) nimereste în pîlnia de alimentare (3), în care se menține la nivel constant. Dozarea are loc prin rptirea elicoidale (2) în recipient (1).

Principiul de lucru al dozatorului cu camere sub vid este demonstrat în fig. 115. Pulberea supusă ambalării se încarcă în pîlnia de distribuție (4). Malaxoarele (5, 6) care se rotesc corespunzător în jurul axului vertical și orizontal asigură repartizarea uniformă a pulberii în cameră (7).

În rotorul (9) care vine în contact cu partea inferioară a camerei (7) sînt repartizate opt orificii dozatoare (8). Din centrul rotorului în aceste orificii sînt instalate pe filet pistoane dozatoare (2), care determină volumul pulberii. Rotorul periodic, după fiecare ciclu se întoarce cu 1/8 a volumului sau orificiile dozatoare nimeresc sub camera de umplere și sub acțiunea vidului creat în camere pulberea este aspirată în ele.

După două cicluri suprafața exterioară a rotorului se curăță cu o racletă (3), iar surplusul de pulbere este aspirat. Următoarele două cicluri aduc rotorul în poziția de suprapunere cu orificiul de pe gîtul recipientului (1). Pulberea se toarnă în flacon sub acțiunea unui impuls scurt cu aer comprimat.

17.2.2. Exemple de pulberi compuse

Pulberea compusă de lemn-dulce (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*). Componenta, părți: rădăcină de lemn-dulce și frunze de senă – cîte 20, fructe de fenicul și sulf – cîte 10, zahăr 40.

Sarea carolină artificială (*Sal. carolinum factitium*). Se prepară, prin amestecarea a 44 părți de natriu sulfat desecat, 36 părți natriu hidrocarbonat, 18 părți natriu clorid și 2 părți de kaliu sulfat.

Gargarisma alcalină (*Gargarisma alcalina*). Este alcătuită din 5 părți natriu clorid, 10 părți natriu hidrocarbonat și 15 părți natriu tetraborat.

Pudra amicazol (*Aspersio amicazoli*) 2 și 5%. Prescripția pentru prima dată a fost inclusă în FS X. Excipient – talc (98 și 95 părți). Remediul antimicotic; lista B.

Galmaninul (*Galmaninum*). În componența acestei pudre intră: acidul salicilic 2 părți, oxidul de zinc 10 părți, amidonul și talcul cîte 44 părți.

Pudra pentru copii (*Aspersio puerilis*). Componenta: zinc oxid 1 parte, amidon 1 parte, talc 8 părți.

Dintre pulberile simple industria farmaceutică livrează: magneziu sulfat (*Magnesium sulfas*) în ambalaje cîte 5, 10, 30 și 50 g, acid boric (*Acidum boricum*) în pungi din polietilenă și celofan cîte 10 g; kaliu permanganat (*Kalii permanganas*) în ambalaje cîte 5 și 10 g etc.

Capitolul 18

COMPRIMATE (TABULETTAE)

18.1. DEFINIȚIA ȘI CARACTERISTICA COMPRIMATELOR

Comprimatele sînt forme medicamentoase solide dozate, obținute prin comprimarea mecanică a substanțelor medicamentoase ori amestecului lor cu sau fără adaos de substanțe auxiliare, destinate administrării interne, externe sau parenterale (după dizolvarea în solventul respectiv).

Momentul cel mai principal în tehnologia comprimatelor este presarea. De aici și prima numire a formei date – *Medicamenta compressa*.

Primele informații despre posibilitatea presării pulberilor datează de la mijlocul sec. XIX. În Rusia pentru prima dată a început să livreze comprimate în 1895 uzina de produse semifinite medicale din Petersburg, în prezent Asociația de producție din Sankt-Petersburg. Prima lucrare științifică, închinată acestei probleme, a fost disertația prof. G.F.Iliin (1900). Actualmente comprimatele și-au găsit o largă răspîndire ca formă medicamentoasă. Din numărul total de forme finite produse la uzine și livrate de farmacii comprimatele ating 80%. Din ce în ce mai frecvent comprimatele sînt folosite ca substituenți ai diferitelor componente de pulberi, mixturi, soluții, pilule.

Comprimatele, obținute prin presare, sînt cele mai răspîndite tipuri și reprezintă deseori un cilindru scurt cu suprafețele plate sau concave. O așa formă redă comprimatelor o duritate maximă la o greutate și dimensiuni minime, creează condiții prielnice la ambalare, ușurează administrarea. Diametrul comprimatelor variază de la 3 la 25 mm. Cele cu diametru mai mare se numesc brichete. Înălțimea lor trebuie să fie în limitele 30–40% din diametru. Comprimatele cu diametru mai mare de 9 mm au o incizie la mijloc, de aceea ele pot fi rupte cu precizie mare în două doze. Pe unele comprimate sînt marcate diferite semne, litere sau chiar cuvinte pentru a nu fi confundate de către bolnavi la administrare.

În dependență de prescriere și modul administrării se deosebesc diferite grupe de comprimate:

Oriblettae – comprimate, destinate administrării perorale.

Solublettae – comprimate utilizate pentru prepararea diferitelor soluții folosite cu scop medical și farmaceutic.

Injectablettae – comprimate produse în condiții aseptice și întrebuițate la prepararea soluțiilor injectabile.

Rezoriblettae – comprimate sublinguale.

Implantablettae – comprimate destinate pentru implantare subcutanat.

Dulciblettae – comprimate cu gust dulce, folosite în pediatrie.

Bacili, boli, uteritoria, vagitoria – forme medicamentoase uretrale, vaginale și rectale presate.

Comprimatele pentru uz extern, ce conțin substanțe toxice, sînt neapărat colorate cu albastru de metilen, iar cele ce conțin mercur diclorid – cu soluție de eozină.

Comprimatele, la fel ca și alte forme medicamentoase, posedă un șir de avantaje, cum ar fi:

După două cicluri suprafața exterioară a rotorului se curăță cu o racletă (3), iar surplusul de pulbere este aspirat. Următoarele două cicluri aduc rotorul în poziția de suprapunere cu orificiul de pe gîtul recipientului (1). Pulberea se toarnă în flacon sub acțiunea unui impuls scurt cu aer comprimat.

17.2.2. Exemple de pulberi compuse

Pulberea compusă de lemn-dulce (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*). Componența, părți: rădăcină de lemn-dulce și frunze de senă – cîte 20, fructe de fenicul și sulf – cîte 10, zahăr 40.

Sarea carolină artificială (*Sal. carolinum factitium*). Se prepară, prin amestecarea a 44 părți de natriu sulfat desecat, 36 părți natriu hidrocarbonat, 18 părți natriu clorid și 2 părți de kaliu sulfat.

Gargarisma alcalină (*Gargarisma alcalina*). Este alcătuită din 5 părți natriu clorid, 10 părți natriu hidrocarbonat și 15 părți natriu tetraborat.

Pudra amiazol (*Aspersio amiazoli*) 2 și 5%. Prescripția pentru prima dată a fost inclusă în FS X. Excipient – talc (98 și 95 părți). Remediul antimicotic; lista B.

Galmaninul (*Galmaninum*). În componența acestei pudre intră: acidul salicilic 2 părți, oxidul de zinc 10 părți, amidonul și talcul cîte 44 părți.

Pudra pentru copii (*Aspersio puerilis*). Componența: zinc oxid 1 parte, amidon 1 parte, talc 8 părți.

Dintre pulberile simple industria farmaceutică livrează: magneziu sulfat (*Magnesium sulfas*) în ambalaje cîte 5, 10, 30 și 50 g, acid boric (*Acidum boricum*) în pungi din polietilenă și celofan cîte 10 g; kaliu permanganat (*Kalii permanganas*) în ambalaje cîte 5 și 10 g etc.

Capitolul 18

COMPRIMATE (TABULETTAE)

18.1. DEFINIȚIA ȘI CARACTERISTICA COMPRIMATELOR

Comprimatele sînt forme medicamentoase solide dozate, obținute prin comprimarea mecanică a substanțelor medicamentoase ori amestecului lor cu sau fără adaos de substanțe auxiliare, destinate administrării interne, externe sau parenterale (după dizolvarea în solventul respectiv).

Momentul cel mai principal în tehnologia comprimatelor este presarea. De aici și prima numire a formei date – *Medicamenta compressa*.

Primele informații despre posibilitatea presării pulberilor datează de la mijlocul sec. XIX. În Rusia pentru prima dată a început să livreze comprimate în 1895 uzina de produse semifinite medicale din Petersburg, în prezent Asociația de producție din Sankt-Petersburg. Prima lucrare științifică, închinată acestei probleme, a fost disertația prof. G.F.Iliin (1900). Actualmente comprimatele și-au găsit o largă răspândire ca formă medicamentoasă. Din numărul total de forme finite produse la uzine și livrate de farmacii comprimatele ating 80%. Din ce în ce mai frecvent comprimatele sînt folosite ca substituenți ai diferitelor componente de pulberi, mixturi, soluții, pilule.

Comprimatele, obținute prin presare, sînt cele mai răspândite tipuri și reprezintă deseori un cilindru scurt cu suprafețele plate sau concave. O așa formă redă comprimatelor o duritate maximă la o greutate și dimensiuni minime, creează condiții prielnice la ambalare, ușurează administrarea. Diametrul comprimatelor variază de la 3 la 25 mm. Cele cu diametru mai mare se numesc brichete. Înălțimea lor trebuie să fie în limitele 30–40% din diametru. Comprimatele cu diametru mai mare de 9 mm au o incizie la mijloc, de aceea ele pot fi rupte cu precizie mare în două doze. Pe unele comprimate sînt marcate diferite semne, litere sau chiar cuvinte pentru a nu fi confundate de către bolnavi la administrare.

În dependență de prescriere și modul administrării, se deosebesc diferite grupe de comprimate:

Oriblettae – comprimate, destinate administrării perorale.

Solublettae – comprimate utilizate pentru prepararea diferitelor soluții folosite cu scop medical și farmaceutic.

Injectablettae – comprimate produse în condiții aseptice și întrebuițate la prepararea soluțiilor injectabile.

Rezoriblettae – comprimate sublinguale.

Implantablettae – comprimate destinate pentru implantare subcutanat.

Dulciblettae – comprimate cu gust dulce, folosite în pediatrie.

Bacili, boli, uteritoria, vagitoria – forme medicamentoase uretrale, vaginale și rectale presate.

Comprimatele pentru uz extern, ce conțin substanțe toxice, sînt neapărat colorate cu albastru de metilen, iar cele ce conțin mercur diclorid – cu soluție de eozină.

Comprimatele, la fel ca și alte forme medicamentoase, posedă un șir de avantaje, cum ar fi:

mecanizarea completă a procesului de producție, care asigură o productivitate mare;

dozarea exactă a substanțelor medicamentoase încorporate în comprimate; portativitatea comprimatelor, care asigură comoditatea livrării, păstrării și transportării medicamentelor;

conservarea (relativ îndelungată) a substanțelor în stare presată. Pentru substanțele ușor labile se pot folosi învelișuri de protecție;

mascarea proprietăților organoleptice neplăcute (mirosul, gustul, culoarea) se atinge prin aplicarea învelișului din zahăr, cacao, ciocolată ș. a.;

posibilitatea de a combina substanțe medicamentoase incompatibile după proprietățile lor fizico-chimice în alte forme medicamentoase;

localizarea acțiunii substanței medicamentoase se atinge prin aplicarea învelișurilor de o componență specială, solubile mai ales în mediu acid (al stomacului) sau bazic (al intestinului);

prelungirea acțiunii substanțelor medicamentoase;

reglarea consecutivă a absorbției substanțelor medicamentoase din comprimate în diferite limite de timp – crearea comprimatelor cu multe straturi;

preîntâmpinarea greșelilor la livrarea și administrarea medicamentelor, care se atinge prin impresarea în comprimate a diferitelor inscripții.

Însă comprimatele nu sînt lipsite și de unele neajunsuri (care, la rîndul lor, pot fi înlăturate):

fiind conservate, comprimatele pot pierde dezagregarea și se cimentează sau invers, își pierde integritatea;

o dată cu comprimatele, în organism se introduc substanțe, lipsite de efect terapeutic care uneori duc chiar la fenomene secundare (de exemplu, talcul irită membrana mucoasă), însă este posibil de limitat cantitatea lor;

diferite substanțe medicamentoase (natriul bromid și kaliul bromid) formează în zona dizolvării soluții de concentrație mare, care pot duce la o iritare puternică a membranelor mucoasei. Acest neajuns poate fi înlăturat: așa comprimate, înainte de administrare, se triturează și se dizolvă într-o cantitate anumită de apă;

nu toți bolnavii, mai ales copiii, pot înghiți liber comprimatele.

18.2. BAZELE TEORETICE ALE COMPRIMĂRII

Comprimatele trebuie să corespundă următoarelor exigențe principale: exactitatea dozării prin care se subînțelege atât precizia masei comprimatului aparte, precum și a substanțelor medicamentoase care intră în componența

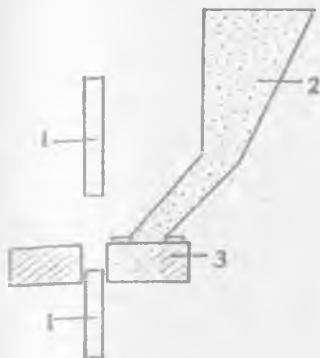


Fig. 116. Părțile principale ale mașinii de comprimat: 1 — poansoane; 2 — pîlnie de umplere; 3 — matriță

lui; rezistența mecanică — comprimatele nu trebuie să fie sfărâmicioase și trebuie să fie destul de dure; dezagregarea — proprietatea de a se descompune sau dizolva în termenele stabilite pentru diferite tipuri de comprimate.

Este clar că amestecul pulverulent, supus comprimării, trebuie să posede un ansamblu de proprietăți care asigură realizarea acestor trei cerințe. Comprimarea propriu-zisă se efectuează cu ajutorul preselor speciale, deseori numite mașini de comprimat.

Părțile principale ale mașinilor de comprimat de diferite sisteme sînt pistoanele — poansoane de presat, și matrița cu orificii — cuiburi. Poansonul inferior intră în orificiul matriței, lăsînd deasupra un spațiu oarecare, în care se toarnă masa de comprimat. După aceasta poansonul superior se coboară și presează masa. Apoi poansonul superior se ridică, iar în urma lui se ridică și cel inferior, împingînd comprimatul gata. Al treilea detaliu principal este buncărul (pîlnia) de umplere, care săvîrșește prin alternanță cu poansonul superior mișcări de du-te-vino și încarcă cuibul matriței (fig. 116).

Mai tîrziu s-a dovedit că buncărul poate fi imobil (fix), iar mișcarea poate fi efectuată de matriță, cuiburile căreia în intervale determinate de timp vor trece pe sub buncăr pentru a se încărca.

Astfel, au apărut două tipuri de mașini de comprimare contrar opuse: cu matrița fixă și pîlnia mobilă; cu matrița mobilă și pîlnia fixă. Primul tip se numesc excentrice ori tip manivelă (după tipul mecanismului ce pune în mișcare poansoanele). Mașinile de tipul al doilea se numesc rotative sau tip carusel (după caracterul mișcării matriței cu sistemul poansoanelor). Cele cu excentric, fiind mai simple, au apărut mai înainte.

18.2.1. Proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase pulverulente.

Forma și dimensiunea particulelor

Substanțele medicamentoase pulverulente prezintă sisteme disperse groiere și sînt alcătuite din particule de diferite forme și dimensiuni. Majoritatea lor sînt sisteme cristaline, cele amorfe se întîlnesc mai rar. Unele particule ale

pulberilor cristaline prezintă cristale ori aglutinări de cristale. Majoritatea substanțelor au particule neuniforme. Ele pot fi de formă lungă, în caz că lungimea cu mult depășește lățimea (bețișoare, ace etc.), sau în formă de placă, cînd lungimea și lățimea sînt cu mult mai mari decît grosimea (plăci, solzi, foițe ș. a.). O parte mai mică de substanțe pulverulente sînt de formă izodiametrică (simetrice, de mărimi egale); acestea sînt sfere, cubușoare etc.

Forma și dimensiunea particulelor pulberilor depind : la substanțele cristaline (substanțele chimico-farmaceutice) – de structura rețelei cristaline și condițiile de creștere a particulelor în procesul cristalizării; la produsul vegetal fragmentat – de particularitățile anatomo-morfologice ale plantelor și de tipul mașinii de fragmentat. Dimensiunile particulelor pot varia în limite mari: cristalele de norsulfazol: în lungime de la 39 pînă la 5 μm și în lățime de la 46 pînă la 3 μm , cristalele de amidopirină: în lungime de la 196 pînă la 31 μm și în lățime de la 143 pînă la 25 μm .

Densitatea pulberii este raportul dintre masă față de volum exprimat în kg/m^3 . Este foarte necesar de știut densitatea substanțelor medicamentoase pulverulente, deoarece de acest factor depind caracteristicile lor tehnologice.

Suprafața specifică a pulberilor se exprimă prin suprafața sumară a tuturor particulelor (m^2), raportată la unitate de masă (kg). Suprafața specifică este funcția directă a gradului de dispersie a pulberilor și poate devia în limite mari. Cunoscînd suprafața specifică, se poate de calculat cantitatea lichidului necesară la procesul granularii.

Densitatea reală. Prin densitatea reală a pulberilor se subînțelege raportul dintre masa substanței față de volumul lui, cînd porozitatea este nulă. Se determină cu ajutorul picnometrului. Se calculează după formula:

$$D_r = \frac{(b - a) \cdot dm}{(b + d) - (a + c)}$$

unde D_r – densitatea reală; dm – densitatea lichidului; a – masa picnometrului uscat; d – masa picnometrului umplut cu lichid; b – masa picnometrului cu 2–5 g pulbere; c – masa picnometrului conținînd pulbere și un lichid.

Fricțiunea internă. După coeficientul de fricțiune indirect se conchide despre abrazivitatea maselor de comprimat (pulberi, materiale granulante). Cu cît este mai mare coeficientul de fricțiune (f), cu atît mai stabil la uzare trebuie să fie instrumentul de presare a mașinilor de comprimat. Cele mai abrazive ($f = 0,2-0,4$) sînt sărurile neorganice, substanțele organice macrocristalice, pulberile vegetale. Cel mai mic coeficient de fricțiune ($f < 0,2$) este la substanțele cu temperatură joasă de topire, cu lanț de hidrocarburi mărit, la masele granulate cu substanțe lubrifiante.

Capacitatea de umectare. Prin capacitatea de umectare a substanțelor medicamentoase pulverulente se subînțelege proprietatea lor de a interacționa cu diferite lichide și, în primul rînd, cu apa (hidrofilitate). Pe suprafața substanțelor medicamentoase solide se află un număr oarecare de grupe polare ($-\text{OH}$, $-\text{COH}$, $-\text{COOH}$ ș. a.) sau de atomi de oxigen, care sînt elemente structurale ale rețelei cristaline, de aceea umectarea suprafeței pulberilor are mărimi diferite, în dependență de intensitatea de interacțiune a forțelor intermoleculare. Vizual predispunerea suprafeței pulberilor către umectarea cu apă se manifestă prin: a) umectare completă – lichidul nelimitat se întinde pe suprafața medicamentului; b) umectarea parțială – apa parțial se întinde pe suprafață; c) umectarea deplină – picătura de apă nu se răspîndește (întinde), păstrînd forma apropiată de cea sferică. Substanțele nepolare pot să se umețeze destul de ușor cu alte lichide nepolare (solvenți organici).

Insemnătatea practică a capacității de umectare constă în aceea, că în comprimatul obținut prin presarea substanțelor ușor umectabile cu apă, apa pătrunde ușor în el, se micșorează timpul dezagregării comprimatelor.

Higroscopicitatea. Dacă elasticitatea vaporilor în aer este mai mare decît elasticitatea lor la suprafața particulelor solide, atunci masa pulverulentă, pregătită pentru comprimare, începe să absoarbă vaporii de apă din aer și se răspîndește în apă absorbată. Pe aceasta se bazează condițiile de conservare și pregătire pentru comprimare a acestor preparate.

Apa de cristalizare. Moleculele de apă cristalizată determină proprietățile mecanice (duritatea, plasticitatea) și termice (raportul față de temperatura mediului ambiant) ale cristalului și influențează esențial comportarea cristalului sub presiune. Fenomenul "cimentării" de asemenea este strîns legat de prezența apei de cristalizare în substanțele comprimate.

Proprietățile electrice. Fenomenul electrizării substanțelor medicamentoase pulverulente la prelucrare și comprimare permite, în temei, să conchidem că, studiind natura legăturii particulelor în comprimate, o dată cu caracteristicile de deformare trebuie să le luăm în considerație și pe cele dielectrice. La comprimare se vor polariza toate cristalele asimetrice, ce conțin grupe polare în componența lor sau în pelicula apoasă absorbată. Pentru substanțele nepolare formarea încărcăturilor electrice pe suprafață este exclusă.

18.2.2. Proprietățile tehnologice ale substanțelor medicamentoase pulverulente

Proprietățile tehnologice ale substanțelor medicamentoase pulverulente depind de proprietățile lor fizico-chimice.

Componența fracțiilor. Substanțele medicamentoase, atât cele chimico-farmaceutice, cât și pulberile vegetale, au un grad de dispersie diferit. Cunoașterea componenței lor fracționate ajută la alegerea condițiilor optime de comprimare.

Determinarea componenței fracțiilor (granulometrică) se efectuează prin cernerea a 100 g de substanță printr-un set standard de site, alcătuit din patru site cu orificiile diametrului corespunzător 0,7; 0,3; 0,2; 0,1 mm. Dispozitivul este închis ermetic într-o carcasă. Cernerea se face într-o instalație de vibrare cu un număr de 340-360 oscilații pe min. timp de 5 min.

Substanțele medicamentoase se deosebesc nu numai prin dimensiunile cristalelor (amidopirina aproape în întregime este alcătuită din cristale cu dimensiuni de 0,2 până la 0,3 mm, iar natriul clorid – mai mult de 70% – cristale cu dimensiuni mai mari de 0,7 mm), dar și prin neuniformitatea lor. De obicei, masa pulverulentă este alcătuită din 2–3 fracții, însă poate fi alcătuită și din 4 fracții. Afît dimensiunile absolute ale particulelor, cât și componența fracționată a masei pulverulente pentru una și aceeași substanță nu sînt constante și pot varia chiar în limitele uneia și aceleiași întreprinderi industriale. În legătură cu aceasta este necesar de controlat fiecare șarjă de substanță.

Porozitatea. Particulele substanțelor medicamentoase pulverulente într-o masă turnată liber contactează între ele doar cu unele compartimente ale suprafeței lor. Suprafața de contact ocupă o parte mică a suprafeței lor totale. Golurile (porii) în pulbere pot ocupa 50–80% din volumul ei. Porozitatea depinde de dimensiunea particulelor și forma lor. Cu cât este mai mică densitatea, cu afît este mai mare volumul ei, care, la rîndul său, cere un volum mai mare al matriței.

Factorul de umplere (densitatea volumetrică) este masa unității de volum a substanței medicamentoase turnată liber, exprimată în kg/m^3 . El depinde de densitatea reală a pulberilor, porozitatea și umiditatea lor.

Factorul de umplere se determină prin încărcarea liberă a unei pulberi într-un volum bine stabilit (spre exemplu, un cilindru gradat) și o cîntărire ulterioară cu exactitatea de 0,01 g.

Substanțele medicamentoase, de regulă, sînt ușoare și curgătoare, eroarea determinării densității volumetrice este mai mare decît la materialele mai

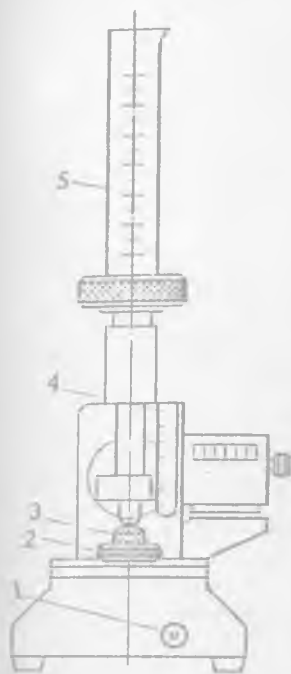


Fig. 117. Schema aparatului pentru determinarea densității volumetrice a pulberilor. Lămurire în text

grele. De aceea prezintă interes determinarea densității volumetrice maxime, și nu minime. Ea se determină cu ajutorul aparatului de tipul 545-P-AK-3 (fig. 117). Se cântăresc 5 g pulbere cu precizie de pînă la 1 mg și se toarnă în cilindrul de măsurat (5) cu capacitatea de 25 ml. Cu ajutorul șurubului de reglare (3) se stabilește amplitudinea oscilațiilor cilindrului și după fixarea pe scară (4) poziția se stabilește prin contrapiuliță (2). Mai apoi se conectează aparatul cu butonul (1) și se urmărește nivelul pulberii în cilindru. Cînd acesta ocupă un volum constant (de obicei după 5–10 min.), aparatul se deconectează.

Factorul de umplere maximal se determină conform relației:

$$f = \frac{m}{V} = \frac{5 \cdot 10^3}{V}$$

unde: f – factorul de umplere, kg/m^3 ; V – volumul ocupat de pulbere, m^3 ; m – masa pulberii, g.

Se consideră că factorul de umplere influențează capacitatea de curgere a pulberilor.

Coeficientul de împachetare. Densitatea volumetrică, porozitatea, densitatea reală sînt caracteristici ale substanței pulverulente, care relatează despre proprietățile ei de a se comprima. O astfel de caracteristică este și coeficientul de împachetare, prin care se subînțelege raportul dintre înălțimea pulberii în matriță (H_1) și înălțimea comprimatului (H_2):

$$K_f = \frac{H_1}{H_2}$$

Determinarea se face în matriță, înălțimea și diametrul căreia sînt cunoscute. Deoarece comprimatul în direcția laterală este limitat de pereții matriței, la presare se va schimba doar înălțimea. Mărimea presiunii trebuie să fie stabilă. Bunăoară, la presiunea de 120 mN/m^2 coeficientul de împachetare poate fi pentru amidopirină – 2, pentru glucoză – 3 rutină – 5,2. Aceasta

înseamnă că în cazul înălțimii calculate anterior a comprimatului, de exemplu 4 mm, adâncimea matriței trebuie să fie de 2; 3; 5,2 mm corespunzător mai mare pentru fiecare din substanțele sus-numite.

Capacitatea preparatelor pulverulente de a fi comprimate depinde de forma particulelor, de proprietatea lor de a se deplasa și de a se deforma sub acțiunea presiunii. Coeficientul de împachetare este un factor tehnologic însemnat; de exemplu, cu cât el este mai mare, cu atât mai mult timp se cheltuie la presare. Astfel se cheltuie mai multă energie și la expulzarea comprimatului din matriță.

Fluiditatea. Capacitatea de curgere a substanțelor pulverulente este condiția necesară de bază pentru umplerea regulată a orificiilor matriței. Diferite substanțe posedă o fluiditate variabilă. Gradul de fluiditate a pulberilor depinde de: 1) dispersiunea pulberilor; 2) forma particulelor lor; 3) fenomenele electrice rezultate în urma electrizării particulelor pulberii prin frecțiune (ce apar între suprafețele de contact prin lunecare) ce duce la aderarea particulelor de pereții pîniei și una față de alta; 4) umiditatea substanței medicamentoase.

Deoarece puține substanțe naturale posedă o fluiditate necesară, determinarea parametrului tehnologic dat se controlează, de obicei, cu granulatul acestor substanțe. 100 gde granulat se toarnă într-o pîlnie de sticlă curată, cu unghiul conului de 60°, cu năsuc, tăiat sub un unghi drept la o distanță de 3 mm de la vârful conului pîniei. Pîlnia se instalează pe un suport cu electrovibrator (100 oscilații pe sec.), sub ea se pune un cilindru, se deschide orificiul pîniei, concomitent fixînd timpul, în care se scurge toată pulberea. Se efectuează 10 determinări. Media, exprimată în grame pe secundă, constituie fluiditatea acestui granulat (pulbere). Cu cît va fi mai mică valoarea acestui indice, cu atât mai mare va fi fluiditatea pulberii date.

Pentru determinarea capacității de curgere, s-au construit aparate standarde, spre exemplu, aparatul de modelul GDT al firmei "Erweka" sau aparatul de modelul VP-12 A (vibrator pentru pulberi – fig. 118).

La curgerea pulberii din pîlnie pe un plan orizontal, ea formează un delușor sub formă de con. Unghiul dintre vârful și baza acestui con se numește unghiul natural de înclinație.

Valoarea acestui unghi, exprimată în grade, poate fi determinată cu ajutorul raportorului, măsurînd înălțimea pulberii și raza bazei ei, sau prin alte metode.

Unghiul înclinării naturale se schimbă în limite mari – de la 25–35° pentru materialele ușor fluide, pînă la 60–70° pentru materialele mai puțin fluide.

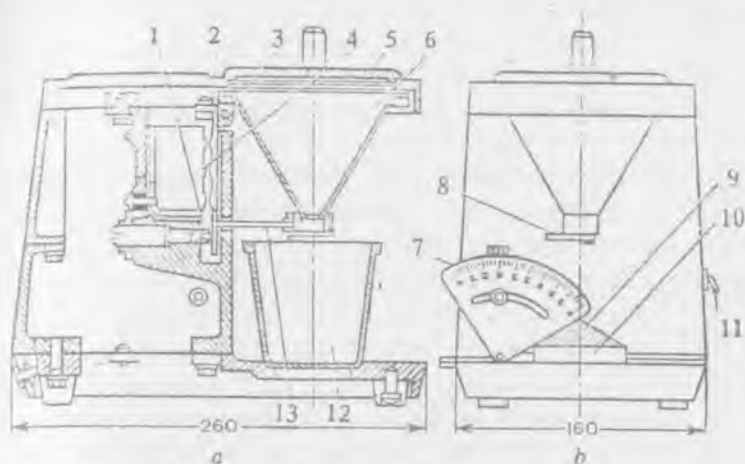


Fig. 118. Schema aparatului VP-12A: a — determinarea curgerii; b — determinarea unghiului de repaus; 1 — amortizor; 2 — șarnieră; 3 — ancoră; 4 — magnet electric; 5 — capac; 6 — pîlnie; 7 — măsurător de unghi; 8 — tijă; 9 — con; 10 — inel; 11 — întrerupător, 12 — colector; 13 — mecanism de tracțiune

Deci, cu cît este mai mică valoarea acestui unghi, cu atît capacitatea de curgere este mai mare.

Presarea pulberilor. Presarea pulberilor este capacitatea de coeziune a particulelor lor sub presiune. În dependență de gradul manifestării acestei posibilități este și duritatea (tăria) comprimatelor după înlăturarea presiunii. Presarea poate fi exprimată în mărimi absolute prin duritatea comprimatelor în kg/cm^2 sau prin coeficientul presării.

Coeficientul presării (K_p) se numește raportul dintre masa comprimatului (m) față de înălțimea lui (h):

$$K_p = \frac{m}{h}.$$

Acest coeficient se determină în matrița cu diametrul de 9 mm pentru proba de 0,3 g și 11 mm — pentru 0,5 g la presa hidraulică sub presiunea de 120 MN/m^2 . Înainte de a umple matrița cu substanță, poansoanele și interiorul pereților matriței sînt unși cu un tampon de vată, umectat cu soluție de acid stearic în acetonă și uscate.

Pornind de la coeficientul presării, se poate prevedea diametrul matriței cu scopul de a asigura raportul dintre diametru și înălțimea comprimatului.

Forța de evacuare a comprimateilor din matriță. Pentru împingerea comprimatelor presate din matriță este necesar de a aplica o forță, pentru a depăși fricțiunea dintre suprafața laterală a comprimatului și peretele matriței. În funcție de mărimea forței de evacuare se prevede adaosul de substanțe lubrifiante.

Comprimatul se presează la presiunea 120 MN/m^2 ; suprafața laterală a lui este de 1 cm^2 . Efortul de împingere (cu poansonul inferior) se înregistrează pe manometru. Cantitatea de pulbere (P), necesară pentru a obține comprimatul cu suprafața laterală de 1 cm^2 , se calculează din formula:

$$m = \frac{r \cdot S \cdot d}{2},$$

unde r – raza comprimatului, cm ; S – suprafața laterală a comprimatului, 1 cm^2 ; d – densitatea substanței.

Umiditatea prezintă conținutul de apă în materiale, exprimat în procente. Ea influențează mult capacitatea de curgere și de comprimare a pulberilor și granulelor. Umiditatea sporită a materialului diminuează capacitatea lui de curgere din contul formării unor straturi de adsorbție la suprafața particulelor, sporește coeziunea lor una față de alta, cât și față de pînă de alimentare și matriță. Uscarea materialului restabilește capacitatea de curgere. La insuficiența de umiditate scade forța de atracție dintre particule și ca urmare scade rezistența comprimatelor. Pentru majoritatea materialelor umiditatea alcătuiește 2–5%, însă pentru unele materiale ea poate varia în limite mari, spre exemplu, pentru natriu salicilat de la 8 la 10%, pentru rădăcinile de revent de la 18 la 22%.

Conținutul de umiditate poate fi determinat prin uscarea unei probe în etuvă la $100\text{--}105^\circ$ pînă la o masă constantă. Metoda este destul de exactă, însă în condiții de uzină este incomodă, deoarece cere mult timp.

Pentru determinarea umidității reziduale este mai comodă metoda de uscare cu raze infraroșii. Un șir de firme străine ("Kett" etc.) produc măsurătoare de umiditate cu raze infraroșii, care timp de cîteva minute permit de a determina umiditatea materialului cu o precizie înaltă.

Conținutul de umiditate se calculează după formula:

$$x = \frac{(a - b) \cdot 100}{c} \%,$$

unde x – conținutul de umiditate, %; $(a - b)$ – pierderea în greutate, g , c – proba, g .

Presarea ori comprimarea substanțelor medicamentoase reprezintă un proces foarte compus. Bazele teoretice ale acestui proces nu sînt studiate suficient. Pentru studierea lor s-au inclus nu numai savanți-farmacisti, dar și specialiști din domeniile înrudite ale industriei, deoarece comprimarea substanțelor pulverulente demult a ieșit din ramurile farmaceutice (de exemplu în industria cărbunelui, chimică, alimentară etc.).

După cum se știe, substanțele medicamentoase pulverulente prezintă sisteme grosior dispersate și sînt alcătuite din particule de diferite forme și dimensiuni. Fiind comprimat, acest material slab structurat, ca rezultat al presiunii efectuate asupra lui, se comprimă și se întărește, fiind transformat într-un sistem dispersat legat cu proprietăți fizico-chimice bine determinate.

Procesul comprimării schematic poate fi reprezentat în trei etape:

- 1) îndesarea (tasarea, condensarea);
- 2) formarea unui corp compact;
- 3) contracția după volum a acestui corp compact (fig. 119).

În prima etapă a comprimării sub acțiunea forței exterioare are loc apropierea și tasarea particulelor materialului din contul deplasării particulelor una față de alta și umplerea golurilor. Rezistența care trebuie depășită în acest caz este neînsemnată și îndesarea are loc deja la presiuni mici.

Energia depusă se cheltuie în general la depășirea frecării dintre particule și dintre particule și pereții matriței.

În etapa a doua o dată cu mărirea presiunii are loc o împachetare (compactare) intensă a materialului din contul umplerii golurilor și a diferitelor deformații, care asigură o împachetare mai compactă a particulelor. Deformația care are loc din contul elasticității materialului ajută particulelor de a pă-

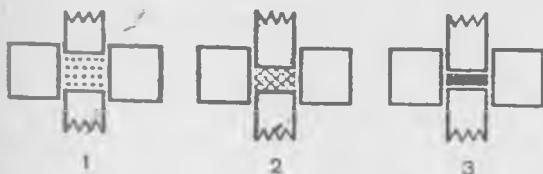


Fig. 119. Fazele comprimării materialelor pulverulente. Lămurire în text

trunde reciproc una în alta, ceea ce mărește suprafața de contact. La aceasta contribuie și deformarea, care are loc din contul proprietăților plastice ale materialului, care forțează particulele să-și schimbe forma și să adere mai compact. Deformația care este determinată de fragilitatea materialului și care se caracterizează prin deformarea, distrugerea materialului de comprimat, are loc numai în cazuri când forțele apărute în materialul presat vor depăși limita de curgere a substanței. În acest caz are loc deformarea mecanică a particulelor în particule mai mici, însoțită de creșterea considerabilă a energiei superficiale libere, ceea ce creează condiții pentru apariția contactelor între particule.

La această etapă (a doua) din materialul curgător se formează un corp compact poros, cu o rezistență mecanică suficientă.

În faza a treia la presiuni mari, când rezistența mecanică a comprimatelor nu se schimbă esențial, are loc o contractare după volum a particulelor și granulelor fără o mărire vădită a suprafețelor de contact.

În realitate între aceste trei faze nu pot fi granițe pronunțate, întrucât procesele care au loc în faza a doua au loc și în prima și a treia fază și s-ar putea vorbi doar despre rolul predominant al unor procese în fiecare fază.

18.3.1. Teoria mecanică a comprimării

La început se considera că legătura dintre particule în comprimate este pur mecanică, condiționată de suprafețele de contact, și, de asemenea, în ansamblu de proeminențele suprafeței și de particulele neregulate (denivelate).

Particulele se împing sub presiune, alunecă una față de alta și aderă într-un contact mai puternic. Astfel particulele izodiametrice alunecă mai ușor decât cele grunțuroase și anizodiametrice, însă ultimele din contra fac un număr mare de legături și de aceea comprimatul devine mecanic mai rezistent.

Apropiată de teoria mecanică este "teoria sinterizării sub presiune". Ea este aplicată numai la substanțele cu punct de topire mic la care sub acțiunea presiunii prin apropierea particulelor are loc nu numai adeziunea, dar și lipirea lor (sub acțiunea încălzirii masei de comprimat) în locurile de contact.

Însă în cazul dat contactul mecanic nu poate fi privit în calitate de mijloc universal. S-a dovedit că la comportarea particulelor sub presiune acționează de asemenea proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase ce se comprimă și acele fenomene, care apar la suprafața particulelor sub presiune.

18.3.2. Teoria capilarocoloidală

Teoria mecanică de adeziune a contactelor se completează cu teoriile capilară și coloidală propuse în timp diferit. Deoarece ele sînt aproape una de alta, le vom lămurii în ansamblu.

Esența teoriei capilarocoloidale constă în aceea că masa ce se comprimă este considerată ca pătrunsă de un șir de pori și capilare, pline cu apă (umiditatea reziduală). Cantitatea și mărimea capilarelor depinde de materialul ce se comprimă. Fiind presate, capilarele se deformează și apa scursă din ele printr-o peliculă fină acoperă suprafața particulelor ori a granulelor, cristalelor, contribuind la alunecarea lor comună și contactul lor vădit (gresarea tensioactivă). Sub acțiunea forțelor intermoleculare crescînde (Van der Waals) particulele aderă între ele. Acțiunea dintre forțele intermoleculare este funcția grosimii stratului de lichid: cu cît el este mai subțire, cu ațit mai intense sînt adeziunile dintre particule, dacă stratul de apă este mai gros, forțele moleculare Van der Waals de atracțiune sînt mai slabe. Cînd presiunea se înalță, capilarele masei, după legea de aspirare a capilarelor, tind să absoarbă apa scursă. Însă lucrul dat nu are loc, deoarece în sistemele capilare cu o rază de 10^{-6} (așa capilare există în comprimate) sub acțiunea ridicată a forței de aspirare (conform datelor lui P.A.Rebinder, circa 150 N/m^2) se creează un vid, care duce la contractarea capilarelor. Ca rezultat apa rămîne pe suprafața particulelor adsorbată sub formă de peliculă fină, care, la rîndul său, contribuie la creșterea forțelor de adeziune dintre particule.

18.3.3. Teoria electrostatică a comprimării

Actualmente este argumentată de asemenea lămurirea adeziunii particulelor pulverulente ale substanțelor medicamentoase din punctul de vedere al forțelor electrostatice. Cercetările în acest domeniu au demonstrat că în procesul comprimării o dată cu orientarea particulelor, fricțiunea suprafețelor, compactarea într-o oarecare direcție are loc polarizarea și apariția sarcinilor electrice pe suprafața lor. La interfață apare o diferență de potențial de contact, cu mărirea căreia crește și forța de adeziune. După datele lui E.E.Borzunov, la unele comprimate sarcina de suprafață atinge 20 v.

Un sport anumit în întrebările teoretice ale comprimării au și cercetările experimentale și teoretice, legate de unirea diferitelor materiale în faza solidă ("sudarea rece").

Mecanismul unirii materialului în faza solidă constă din 3 faze: formarea contactului fizic; activizarea suprafețelor de contact; dezvoltarea unei interacțiuni de volum.

18.3.4. Formarea contactului fizic

Formarea contactului fizic are loc la apropierea atomilor materialelor ce sînt supuse interacțiunii la o distanță cînd se manifestă forțele Van der Waals sau o interacțiune chimică neînsemnată.

Activizarea suprafețelor de contact are loc la deformații, condiționate de proprietățile plastice ale particulelor materialului mai solid.

Interacțiunea după volum survine din momentul apariției centrilor activi. Ea se produce în locurile contactelor fizice cu formarea legăturilor chimice rezistente. În această fază pot avea loc și procese de difuziune.

În toate cazurile parametrilor principali ai procesului sudării la rece sînt: presiunea, temperatura, durata interacțiunii.

În legătură cu aceasta mecanismul interacțiunii particulelor la comprimarea pulberilor este considerat adecvat mecanismului interacțiunii particulelor prin sudarea la rece în faza solidă.

Durata procesului de presare a medicamentelor la mașinile de comprimat rotative chiar la viteze medii de rotații ale rotorului (30–40 tur/min.) alcătuiește zecimi de secundă. De aceea, caracterul compactării pulberilor poate fi asemănător în multe privințe celui prin sudare rece. Astfel, procesul comprimării trebuie privit sub toate aspectele de mai sus. Cu alte cuvinte, caracterul de unire a particulelor în comprimate se bazează pe acțiunea complexă dintre forțele intermoleculare (Van der Waals), capilare și electrice ale suprafețelor de contact, și de asemenea pe adeziunea mecanică în cazul blocării lor sub presiune în condiții optime de conținut de umiditate.

Astfel procedînd, se pot stabili unanim cauzele (din punct de vedere tehnologic, și de asemenea constructiv al mașinilor), de care depind proprietățile principale ale comprimatelor – exactitatea dozării, rezistența mecanică și dezagregarea lor.

18.4. ASPECTUL ȘI NOMENCLATURA COMPRIMATELOR

Comprimatele, livrate de industria farmaceutică, au de obicei forma unui cilindru plat; se produc de asemenea comprimate cu suprafețele concave. Cu scop medical sînt admise un șir de forme: cilindrice, sferice, ovale, cubice,

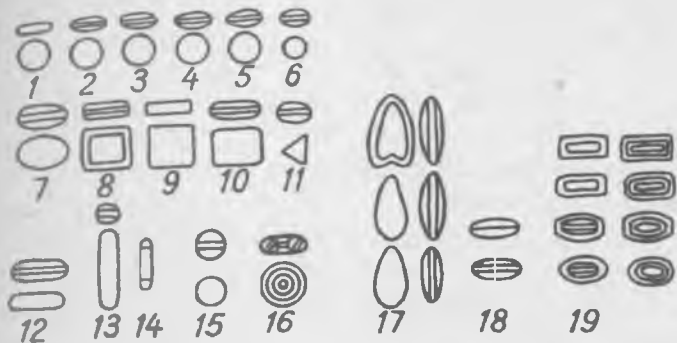


Fig. 120. Forma comprimatelor: 1 – rotundă biplană; 2 – rotundă, plană cu muchie; 3 – rotundă, ușor bombată; 4 – rotundă, bombată normal; 5 – rotundă, bombată accentuat; (nucile pentru drajeuri); 6 – plană-convex; 7 – ovală bombată; 8 – pătrată, plană cu muchie; 9 – pătrată, cu șanț de rupere; 10 – dreptunghiulară, cu șanț de rupere; 11 – triunghiulară; 12 – oblongă (formă de capsulă); 13 – bastonaș; 14 – formă de mină de creion; 15 – sferică; 16 – inelară; 17 – comprimate vaginale; 18 – cu straturi; 19 – comprimate acoperite cu înveliș simplu sau dublu

triunghiulare, dreptunghiulare etc. Multe comprimate au pe suprafața lor inscripții, litere, striații, desene. Altele sînt colorate diferit. Deseori sînt dozate în dependență de vîrsta bolnavului: pentru copii, adulți. Tot lucrul acesta se face cu scopul excluderii greșelilor la livrare, administrare ș. a. (fig. 120).

Nomenclatura substanțelor medicamentoase în comprimate și a grupelor lor (diferite doze și combinații) este de peste 500 denumiri. În prezent comprimatele ocupă un loc dominant printre formele medicamentoase finite.

18.5. SUBSTANȚELE AUXILIARE ȘI DILUANȚII

Substanțele auxiliare se adaugă cu scopul de a reda materialului de comprimat proprietățile tehnologice necesare, asigurînd dozarea precisă, rezistența mecanică necesară și dezagregarea comprimatelor. În dependență de destinație, ele se clasifică în diferite grupe: aglutinanți, lubrifianți, dezagreganți, coloranți, substanțe macromoleculare ce formează filme.

Asortimentul substanțelor auxiliare oficinale este determinat de FS XI. Se mai folosesc substanțe auxiliare prevăzute în regulamentul de producere. Cantitatea generală de substanțe auxiliare nu trebuie să depășească 20% din masa prescrisă a substanțelor medicamentoase. Unele excepții de la această normă sînt indicate în monografiile corespunzătoare.

Diluanți sînt substanțe solide care se adaugă la comprimate cu scopul completării masei lor la o anumită greutate, mai ales atunci cînd substanțele medicamentoase își manifestă activitatea în doze foarte mici, fiind necesară diluarea lor. Ca diluanți se utilizează zahărul de sfeclă, zahărul lactic, glucoza, natriul clorid etc.

Substanțele aglutinante. Agenții lianți, denumiți și aglutinanți sau adezivi, sînt substanțe care transformă substanțele active pulverulente în mici agregate denumite granulate, care se presează mai bine la comprimare, deoarece se ameliorează curgerea materialului și se asigură umplerea matriței.

Lianții au o structură macromoleculară și se utilizează mai ales sub formă de soluții apoase de anumite concentrații. Aceste soluții coloidale, denumite și lichide de granulare, se adaugă substanțelor active cînd amestecul se transformă într-o masă vîrtoasă din care se prepară particule cu mici dimensiuni ce se supun uscării. În urma uscării la suprafața granulelor rămîne un strat lipicios cu mare putere de adezivitate. Prezența lianților favorizează integritatea granulelor în timpul manipulării și reduce presiunea necesară pentru obținerea comprimatelor. În unele cazuri, lianții se adaugă ca atare prin amestecarea cu celelalte componente, după care are loc umectarea lor prin adăugarea apei sau a unui alt lichid. Procedul se aplică mai ales cînd soluția de liant este prea vîscoasă.

Un bun liant trebuie să fie inert, compatibil cu substanțele medicamentoase și să aibă proprietăți adezive suficiente, dar nu excesive, pentru a nu compromite dezagregarea comprimatelor.

Lianții se adaugă în cantități moderate, astfel este necesară o forță mai mare de comprimare și rezultă comprimate dure cu timp de dezagregare prelungit. Pentru comprimatele care trebuie să se desfacă lent se pot adăuga cantități mai mari de lianți (de exemplu: comprimate pentru supt). La comprimatele din care urmează să se prepare soluții se vor adăuga aglutinanți solubili.

Agenții aglutinanți aplicați la granulara pe cale umedă sînt solubili în apă și se folosesc sub formă de soluții. În cazul substanțelor sensibile la acțiunea apei se folosesc soluții alcoolice.

Dintre substanțele auxiliare, prevăzute de FS XI pentru producerea comprimatelor, funcția substanțelor aglutinante o pot îndeplini: apa, alcoolul etilic, soluțiile de zahăr, gelatina, amidonul, alcoolul polivinilic, polivinilpirolidona, metilceluloza, oxipropilmetilceluloza, carboximetilceluloza, carboximetilceluloza-natriu și alte substanțe.

Apa este folosită în toate cazurile, cînd simpla umectare îndestulează o granulare normală a masei pulverulente. Alcoolul se folosește pentru gra-

nularea pulberilor higroscopice, ce formează cu apa masă aglutinantă (cleioasă) care se usucă greu. Concentrația alcoolului, de obicei, este cu atât mai mare, cu cât pulberea este mai higroscopică. Pentru pulberile, care formează cu apa și alcoolul mase friabile ingranulabile, se folosește siropul de zahăr sau soluțiile substanțelor macromoleculare sus-menționate. Într-un timp se considera că efectul aglutinant, bunăoară al soluției de gelatină sau mucilagiul de amidon, se lămurește prin vîscozitatea lor.

E.E.Borzunov și colaboratorii săi au stabilit și au soluționat teoretic întrebarea despre mecanismul aglutinant al soluțiilor macromoleculare. Eficacitatea substanțelor aglutinante se lămurește nu prin vîscozitatea lor, ci prin mărimea masei moleculare. Chiar mucilagiul de amidon concentrat, din cauza autoadeziunii slabe, care se lămurește prin masa mică moleculară și structura neliniară, nu este cu efect.

M.S.Mahkamov a studiat detaliat în calilate de substanță aglutinantă nouă în comprimate, acetilceluloza hidrosolubilă. Această substanță este sintetizată de Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Chimiei și Tehnologiei Celulozei (I.C.Ș.C.T.C.) prin hidroliza adîncă a triacetatului de celuloză. Acetilceluloza hidrosolubilă prezintă un produs alb fibros, care se dizolvă bine în apă, formînd o soluție vîscoasă. Gradul polimerizării 250–300, masa moleculară este 40 500–48 600. Filmele de acetilceluloză hidrosolubilă au o elasticitate mai evidențiată în comparație cu gelatina și carboximetilceluloza-natriu. Substanța este indiferentă față de organism, redă proprietate prelungită substanțelor medicamentoase. Ea se întrebuițează primordial la comprimarea substanțelor cristaline discoidale și cu compactare mică (amido-pirina, barbitalul, fenacetina, glucoza, terpinhidratul și multe altele).

Metilceluloza. Hidrogelul de metilceluloză, obținut prin umectare cu porțiuni mici de apă caldă sau fierbinte, răcire și completare cu apă răcită la 5°C, se poate conserva pînă la 24 de ore la frigider.

Are o reacție neutră, este stabil la pH 3–11, la acțiunea microorganismelor și bine tolerat de piele.

Carboximetilceluloza-natriu. Hidrogelurile de NaCMC sînt folosite în concentrații de 2–5% în dependență de gradul de polimerizare a produsului. Vîscozitatea aparentă a gelului depinde de viteza de forfecare, temperatură, gradul de agitare și timpul de repaus după încetarea agitării și modul în care a fost tratată pulberea (uscată sau neuscată, temperatura, timpul) înainte de dizolvare.

Gelurile de NaCMC au o comportare nenewtoniană, sînt pseudoplastice și vîscozitatea lor se schimbă o dată cu viteza de forfecare.

Gelatina. Este un aglutinant eficace în concentrații de 1–3%, raportate la masa uscată de material. Se adaugă sub formă de soluții 5–10% care se obțin prin încălzire pe baia de apă după o prealabilă hidratare la rece. Soluțiile de gelatină se adaugă încălzite peste amestecul de pulberi pentru a se asigura distribuția uniformă în masă. Prin adăugarea soluției reci, gelatina se solidifică și dă naștere la grunji, care apoi se disting pe suprafața comprimatelor. Gelatina poate forma comprimate cu dezagregare lentă. Se folosesc adesea soluții hidroalcoolice de gelatină sau alcooluri de gelatină. Se poate folosi un alcool de gelatină acidulată cu pH=2 preparat cu acid clorhidric sau un alcool de gelatină alcalin cu pH=11 preparat cu natriu hidroxid.

Polivinilpirolidona. Se utilizează în concentrații de 1–5% sub formă de soluții hidroalcoolice în alcool etilic sau alcool izopropilic. Este un liant puternic. Se aplică la comprimatele care conțin coloranți solubili.

Lianți pentru granulara uscată. Granulara uscată și comprimarea directă pot fi favorizate de prezența în amestec, în afara diluanților, a substanțelor grase (ceroase) sau polietilenglicolilor.

Polietilenglicolii sînt utilizați ca agenți aglutinanți la comprimarea directă. În acest scop se utilizează produșii cu viscozitatea mare – 4000 și 6000. Se adaugă în concentrații de 15–20% sub formă de pulbere fină.

Acidul stearic, parafina, untul de cacao sînt de asemenea recomandați ca aglutinanți, îndeosebi pentru comprimate de supt.

În afara acestora se folosesc: celuloza microcristalină, lactoza anhidră, amidonul cu curgere liberă, calciul fosfat anhidru.

Lubrifianți. Lubrifianții folosiți în procesul de comprimare sînt substanțe care, adăugate granulatelor, asigură umplerea regulată și uniformă a matriței, evită aderarea și lipirea materialului de poansoane și matriță în timpul comprimării și favorizează evacuarea comprimatului.

În tehnică, prin lubrifiere se înțelege o acțiune de ungere, iar lubrifiantul este un material lichid, semifluid sau solid care se interpune între suprafețele a două solide aflate în contact de frecare.

Lubrifianții sînt adjuvanți prețioși care fac posibilă și ușurează operația de comprimare. Prezența lor ușurează efortul mașinii, diminuează uzarea poansoanelor și matrițelor, în special cînd se lucrează cu substanțe abrazive.

Lubrifianții formează la suprafața granulatelor un film uniform care diminuează frecarea. Prezența lubrifianților face un aspect mai elegant al comprimatelor, cu suprafețe mai netede și asigură o imprimare mai netă pe comprimat a unor inscripții practicate sub formă de incizii sau reliefuri.

S-a căutat să se stabilească o legătură între acțiunea lubrifianților și structura chimică și modul de acțiune.

Din acest punct de vedere se pot deosebi:

- lubrifianți de tip hidrodinamic sau fluid, care acționează pe baza viscozității, când suprafețele în frecare sînt separate de un film de lubrifiant fluid. În acest mod acționează hidrocarburile, acidul stearic;

- lubrifianți de tip bipolar, care au moleculă amfifilă, a căror acțiune se datorește catenei de atomi de carbon;

- lubrifianți solizi de tip laminar, la care acțiunea rezultă datorită orientării cristaline în timpul presării (talcul).

La lubrifianții de tip lichid există o dependență între eficacitate și viscozitate, o viscozitate mai mare fiind avantajoasă. Fiind încorporați prin intermediul unor solvenți organici, acești lubrifianți dificultează procesul tehnologic. Au fost de asemenea observate incompatibilități cu unele substanțe active. Din aceste cauze sînt folosiți rar.

La substanțele amfifile, comportarea depinde de lungimea lanțului de atomi de carbon; lubrifianții de acest tip sînt superiori celor de tip fluid, sărurile metalice ale acizilor grași sînt lubrifianți superiori, dar au proprietăți lubrifiante satisfăcătoare și acizii grași, alcoolii grași, alchilsulfonații.

Dintre lubrifianții laminari cel mai des se folosește talcul.

Lubrifianții pot fi grupați după funcția pe care o îndeplinesc în:

- lubrifianți propriu-ziși, care diminuează frecarea suprafeței laterale a comprimatului de matriță și favorizează expulzarea;

- glisanți, care îmbunătățesc curgerea granulatelor din pîlnia de alimentare în matriță și permit o umplere uniformă a acesteia;

- antiaderenți sau antiadezivi, care micșorează aderarea (lipirea) materialului de matriță și poansoane.

În tab. 10 se demonstrează comportarea unor lubrifianți din punctul de vedere menționat.

De aceea pentru a realiza o lubrifiere corespunzătoare, se recurge adesea la asocieri.

Astfel, o acțiune avantajoasă se poate obține, folosind o asociere între un lubrifiant propriu-zis, un antiadeziv și un glisant, cum este de exemplu amestecul de magneziu stearat, amidon și talc.

În general, lubrifianții trebuie să fie folosiți sub formă de pulbere foarte fină, care să treacă prin sita cu dimensiunea nominală a ochiurilor 0,120 mm. O astfel de pulbere se asociază cu materialul înainte de comprimare, amestecînd cu precauție, astfel, ca granulatele să nu se sfărîme.

Talcul - substanța cea mai folosită, deoarece are un efect antiaderent și în parte ușurează curgerea granulatului în pîlnie. Pentru a se obține o bună

Substanțe	Efect lubrifiant	Efect de curgere	Efect antiaderent
Magneziu stearat	O	I	D
Calciu stearat	O	I	D
Parafină	O	I	D
Acid stearic	B	B	D
Talc	D	B	O
Amidon	I	O	O
Carbowax 4000	E	E	O
			D

O — optim; B — bun; E — eficace; D — discret; I — ineficace

lubrifiere cu talc este necesară o proporție de circa 3%. Această cantitate este admisă de FS XI. Uneori pentru a se obține o eficacitate corespunzătoare este necesară o cantitate de 5–10% talc, acestea fiind cazuri speciale prevăzute în monografiile corespunzătoare.

Calitatea de lubrifiant a talcului este o urmare a caracteristicilor cristalelor care, datorită onctuoșității, alunecă între ele. Supuse unor forțe de frecare tangențiale, cristalele de talc se desfac laminar. Această comportare este favorizată de apa absorbată dintre straturile cristalului. Durețea scăzută a talcului contribuie de asemenea la efectul de lubrifiere. Mărimea particulelor determină efectul de lubrifiere.

Un inconvenient posibil al utilizării talcului îl constituie prezența proprietăților absorbante, datorită cărora pot fi reținute unele medicamente (fenotiazina, alcaloizii, heterozidele).

Talcu nu este totdeauna bine suportat de mucoase și s-a semnalat nocivitatea fiziologică a acestuia, dar în cantități obișnuite poate fi acceptat.

Se utilizează și diferite amestecuri de: talc, aerosil și magneziu stearat în proporție de 8 : 1 : 1, talc cu alcool cetilic (9 : 1), talc cu magneziu stearat (9 : 1), talc cu emulsie de silicon, aerosil (8 : 1 : 1). Aceste amestecuri se folosesc în concentrație de 3%.

Amidonul. Este o substanță care reglează curgerea granulatului în pilnie. Din acest punct de vedere amidonul este de două ori mai activ decât talcul și polietilenglicolul 6000. Amidonul contribuie și la diminuarea lipirii materialului, dar nu reduce forța necesară evacuării comprimatului.

Proprietatea de glisare a amidonului crește o dată cu cantitatea adăugată, în practică folosindu-se proporții de 10–20% amidon care se adaugă granulelor uscate înainte de comprimare. În aceste condiții amidonul îndeplinește afi funcția de agent de curgere, favorizând totodată exactitatea dozării.

cît și cea de agent dezagregant. Se utilizează mai ales amidonul de cartofi, deși și celelalte tipuri naturale au o comportare apropiată.

Acidul stearic este un lubrifiant bun, folosit în cantitate de 1%, dar are un dezavantaj — mărește timpul de dezagregare al comprimatelor. Se poate adăuga sub formă de pulbere fină sau sub formă de soluție eterică care se dispersează peste granulat. Este recomandat pentru lubrifierea granulatelor care conțin o cantitate mare de zahăr.

Magneziul stearat este frecvent utilizat pentru efectul de lubrifiere; se găsește sub formă de pulbere foarte fină, avînd densitatea aparentă 0,25. Se recomandă adăugarea în proporție de 0,5%, cantități peste 2% nefiind indicate. Datorită caracterului hidrofob și proprietăților mecanice, magneziul stearat în proporții ridicate inhibă dizolvarea, mărește timpul de dezagregare și reduce rezistența mecanică a comprimatelor. Forma fizică, mărimea particulelor și conținutul în umiditate influențează comportarea magneziului stearat.

Se folosește, dînd rezultate bune, în amestec constituit din magneziu stearat 1 p și talc 9 p.

Uneori pot să survină incompatibilități datorită alcalinității magneziului stearat care influențează stabilitatea substanțelor medicamentoase (acid acetylsalicilic și alte substanțe cu caracter acid).

Uleiuri minerale. Uleiul de vaselină este un aditiv de tip fluid care se folosește în cantități mici 1–2%. Pentru a se asigura o repartiție uniformă la suprafața granulatelor, ele se pulverizează peste material sub formă de soluție eterică. Cantitatea de ulei nu trebuie să depășească limitele indicate, deoarece comprimatele au aspect neuniform, puțin elibera picături de ulei.

Se pare că acțiunea uleiului mineral este în strînsă legătură cu presiunea exercitată. Uleiul fluid de parafină este eficace în cazul unei presiuni moderate. La presiuni mai înalte este convenabil să se recurgă la uleiuri minerale mai viscoase sau la parafină.

Grăsimi, uleiuri, ceruri. Lubrifianții grași dau, în general, rezultate bune, dar adăugarea lor necesită dizolvarea în eter, operație dificilă și costisitoare.

Astfel de substanțe prezintă dezavantajul că pot determina o prelungire a timpului de dezagregare, deoarece au tendința să pătrundă în interiorul granulatelor. Se folosesc numai în anumite cazuri speciale: unt de cacao, unt de cocos, gliceril tristearat, ceară de albine.

Siliconii se folosesc sub formă de uleiuri sau emulsii. Uleiurile de siliconi în proporții de 1–2% asigură o bună curgere a granulatelor, iar dezagregarea este corespunzătoare. Emulsiile de uleiuri siliconice în concentrații de 2% în prezența talcului exclud complet aderarea materialului de poansoane.

Efectul lubrifiant al siliconilor este practic nul, de aceea trebuie să se asocieze cu un bun lubrifiant cum ar fi magneziul stearat. Cel mai important avantaj al siliconilor este inerția chimică, fiind indicați la prepararea comprimatelor în care pot să apară diverse reacții chimice (comprimate cu acid salicilic).

Lubrifianti solubili. Pentru comprimatele care trebuie să se dizolve în apă este necesar să se folosească substanțe solubile. În general, substanțele solubile au o acțiune lubrifiantă mai puțin eficace decât cele insolubile. Pentru comprimate de uz extern se recomandă acidul boric în concentrație de 2%.

Polietilenglicolii cu masa moleculară mare dau rezultate bune. Polietilenglicolul 4000 în concentrație de 4%, adăugat sub formă de pulbere foarte fină, asigură o bună lubrifiere granulatelor. Se pot adăuga și sub formă de soluții 2–10% în solvenți organici.

Prezența polietilenglicolilor poate influența defavorabil dezagregarea și duritatea comprimatelor.

Eficacitatea lubrifiantă se determină prin efortul evacuării comprimatelor din matriță:

$$R = \frac{P_i}{P_s},$$

unde P_i – efortul evacuării poansonului inferior (în MN/m^2); P_s – efortul presării poansonului superior (în MN/m^2).

Cu cât e mai mică mărimea R , cu atât mai mare este efectul lubrifiant.

Substanțele dezagregante. O condiție primordială pentru absorbția substanțelor active din comprimate o prezintă dezintegrarea comprimatelor în particule primare, într-un timp corespunzător, când sînt aduse într-un mediu corespunzător.

Teoretic, comprimatele cu substanțe solubile sînt considerate dezagregate cînd substanțele active s-au dizolvat (în apă sau suc gastric artificial). La comprimatele cu substanțe hidrofobe și insolubile dezagregarea constă în desfacerea în granulate sau în pulberea inițială.

Dezagreganții sînt substanțe sau amestecuri de substanțe care au rolul de a anula eficacitatea lianților și efectele forțelor fizice care au acționat la comprimare. Se consideră că dezagregarea reprezintă un proces invers celui înfăptuit la comprimare (fig. 121).

O cedare cât mai rapidă a substanțelor active din comprimate asigură un ritm de resorbție corespunzător și comprimatele își pot exercita funcția terapeutică în organism. Timpul de dezagregare depinde de compoziția comprimantului.



Fig. 121. Schema proceselor de comprimare și dezagregare: 1 — pulbere; 2 — granulate; 3 — comprimate

telor și de duritatea acestora care rezultă în urma aplicării forței de compresiune.

Deoarece structura comprimatului este un agregat de granulate, dezagregarea comprimatelor cu substanțe insolubile trebuie să realizeze în prima fază descompunerea comprimatului în granulate și apoi a acestora în pulberea inițială. În mod teoretic ar fi deci recomandabil să se adauge agenți dezagreganți atât în amestecul de pulbere, cât și la granulate. În practică, cel mai des agenții de dezagregare se adaugă numai după obținerea granulatelor.

Efectul dezagreganților depinde de: natura și cantitatea de substanță activă, metoda de granulare, caracteristicile celorlalți adjuvanți, presiunea și viteza de comprimare, "îmbătrânirea" comprimatelor după stocare.

S-a presupus că dezagregarea se datorește măririi volumului agenților de dezagregare în contact cu apa. Un factor important este capilaritatea care favorizează pătrunderea apei în interiorul comprimatului, exercitarea unei presiuni hidrostatice și dizolvarea legăturilor interparticulare de liant. Aici se atribuie pectina, gelatina, amidonul, algații, celuloza microcristalină, bentonita etc.

Mărirea volumului coloizilor hidrofilii nu este suficientă pentru dezagregare. Studiarea amidonului ca dezagregant a dus la concluzia că gonflarea lui începe de fapt la 40°, temperatură care nu se înfălșește nici în condițiile din organism, nici în probele de laborator. O importanță deosebită în procesul de dezagregare o are penetrarea lichidului prin rețeaua de capilare și pori existenți în comprimat.

Lichidul pătrunde în interiorul comprimatului și dizolvă punțile de agent liant, iar dezagregarea este terminată, când liantul este dizolvat în întregime. De aici rezultă că viteza de dizolvare a aglutinantului este determinantă pentru

procesul de dezagregare. Timpul de dezagregare necorespunzător, constatat la comprimatele cu substanțe medicamentoase ușor solubile, se explică la fel datorită capilarității. În aceste cazuri lichidul penetrat dizolvă rapid mari cantități de substanță activă și prin aceasta se astupă capilarele de transport și dezagregarea este prelungită.

Amestecuri efervescente. În prezența amestecurilor efervescente, dezagregarea are loc ca urmare a formării unui gaz, bunăoară carbon dioxid, în prezența apei. Cu acest scop se folosesc amestecuri de natriu hidrocarbonat cu acid tartric sau citric. În unele cazuri prezența natriului hidrocarbonat în comprimat produce dezagregarea, deoarece în contact cu suc gastric acid se formează carbon dioxid. La prepararea comprimatelor de acest fel trebuie să se țină seama de condițiile și precauțiile necesare la prepararea și ambalarea produselor efervescente.

Amestecurile efervescente se folosesc când dezagreganții obișnuiți nu au eficacitate sau când se dorește o dezagregare rapidă.

Substanțele tensioactive au un rol de hidrofilizatori și acționează indirect ca dezagreganți, favorizând desfacerea unor comprimate cu substanțe hidrofobe, deoarece înlesnesc pătrunderea apei în comprimat. Se folosesc natriul laurilsulfat, Tweenuri, Speenuri și altele în cantități de 1%, pentru favorizarea umețării.

Modul de încorporare a lor poate fi diferit. Substanțele tensioactive pot fi adăugate direct în lichidul cu care se face granulara ori sub formă de soluție alcoolică peste amidonul prezent ca dezagregant și se usucă. O asociere de 10% amidon și 0,2% substanță tensioactivă asigură o dezagregare rapidă chiar în formulele în care sînt prescrise substanțe puternic hidrofobe.

Coloranții. Majoritatea comprimatelor sînt de culoare albă sau aproape albă. Anumite comprimate pot fi colorate în funcție de culoarea componentelor active. Există însă cazuri cînd, din motive speciale, se adaugă un colorant. Astfel se poate recurge la colorare pentru a atrage atenția asupra activității, a evita accidente, pentru a indica o concentrație de substanță medicamentoasă sau din considerente de ordin estetic sau comercial.

Farmacopeea de stat XI prevede colorarea comprimatelor ce conțin substanțe toxice. În general se folosesc substanțe admise în industria alimentară: roșu de amarant, galben de tartrazin, albastru de metilen etc.

Colorantul se poate încorpora sub formă de pulbere la toate comprimatele în amestec ori dizolvat în etanol sau în lichidul aglutinant.

Substanțe auxiliare ce favorizează efect prelungit. Perioada eficace a substanțelor active încorporate în comprimate este de obicei limitată la 3-5 ore.

Din această cauză administrarea comprimatelor trebuie să fie de trei-patru ori în 24 de ore cu scopul de a menține concentrația necesară a medicamentului în albia sanguină a bolnavului. Incomoditatea administrării de multe ori în zi deseori urmată de încălțările neregulate de administrare, au impus sa-
vanții să studieze întrebarea producerii comprimatelor cu acțiune prelungită 6-12-24 de ore.

Una din căile de prelungire a acțiunii medicamentelor este încorporarea în componența comprimatelor de substanțe care împiedică dezagregarea lor în organism și astfel prelungesc perioada de absorbție a substanțelor medicamentoase încorporate în comprimat. După mecanismul lor de acțiune ele anulează acțiunea dezagreganților. În acest scop sînt folosite mono- și distearinele, monopalmitatul și trilaurilsulfatul, ceara albă, uleiurile hidrogenizate din sămînța de bumbac, glicerilstearatele etc.

Altă cale de prelungire a acțiunii medicamentelor este prepararea comprimatelor cu multe straturi și comprimate cu suport insolubil.

Influența substanțelor auxiliare asupra eficacității terapeutice a medicamentelor în comprimate. S-a stabilit de acum că nici un factor farmaceutic nu influențează atât de puternic și combinat asupra substanțelor active cum o fac substanțele auxiliare. Fiind o matriță specială a substanțelor active, care este în contact permanent cu ele, substanțele auxiliare propriu-zise singure posedă proprietăți fizico-chimice, care în condiții speciale pot acționa în mod diferit. Substanțele auxiliare nu sînt inerte și în toate cazurile întrebuirii lor ele, într-un mod sau altul, acționează asupra sistemului substanță medicamentosă - macroorganism.

În prezent s-a stabilit că principalele tipuri de interacțiuni între sistemul substanță medicamentoasă - substanță auxiliară sînt: formarea legăturilor de hidrogen, a substanțelor incluse și altele. Însă, independent de natura legăturii, în majoritatea cazurilor produsul final al interacțiunii în sistemul substanță medicamentoasă - substanță auxiliară sînt reacțiile de complexare și absorbție, inclusiv hemosorbția. În aceste condiții au loc cele mai active transformări ale substanțelor active, ce activează diferite interacțiuni ale substanțelor active și auxiliare.

De altfel au însemnătate și interacțiunile de absorbție dintre substanțele medicamentoase și auxiliare, care pot avea efect pozitiv sau negativ față de rezultatul final farmacocinetic ce depinde în special de viteza și plinitatea absorbției în organism a substanțelor medicamentoase desorbate.

Exemplu obișnuit de formare a combinațiilor complexe ale substanțelor active și ale celor auxiliare ce duc la schimbul farmacocinetic al preparatului

este soluția de insulină zinc-protamină. Acțiunea insulinei poate fi prelungită prin adăugarea la preparat de polivinilpirolidonă. Acțiunea heparinei de asemenea poate fi prelungită considerabil prin adăugarea carboximetilcelulozei.

Calciul stearat și acidul stearic micșorează viteza solubilității acidului salicilic în comprimate, în schimb natriul laurilsulfatul mărește solubilitatea lui. Calciul difosfat micșorează absorbția în intestine a tetraciclinei ca rezultat al formării complexului de calciu-tetraciclină, greu solubil în suc intestinal și practic nu se absoarbe.

Deci tehnologul trebuie, de fiecare dată, să știe bine cum vor interacționa farmacocinetice substanțele auxiliare cu cele active la prepararea comprimanelor, pentru ca ultimele să demonstreze o acțiune biologică maximă în organismul bolnavului.

18.6. CONDIȚIILE NECESARE PENTRU OBTINEREA COMPRIMATELOR EXACT DOZATE, REZISTENTE MECANIC ȘI DEZAGREGATE LA TIMP

18.6.1. Dozarea exactă

Dozarea granulatelor prezintă un procedeu compus. Exactitatea dozării depinde de numeroși factori, unii legați de granulat și alții dependenți de mașină, însă în ansamblu ei trebuie să îndeplinească curgerea liberă a granulatului și umplerea exactă a cavității matriței.

S-a stabilit că dozarea va fi exactă, dacă în cavitatea matriței pe tot parcursul comprimării va nimeri o cantitate anumită de granulat. Aceasta depinde, în primul rând, de volumul exact al cavității matriței, cu alte cuvinte, de poziția poansonului inferior. Ridicându-l sau coborându-l, se pot obține comprimate cu greutate diferită. Fixarea poansonului inferior în poziția necesară tehnic se efectuează diferit, în dependență de tipul și construcția mașinilor de comprimat.

În afară de aceasta, dozarea exactă depinde de viteza și funcționarea continuă la umplerea cavității matriței. Dacă în timpul cît pîlnia s-a aflat deasupra matriței, s-ar scurge mai puțin granulat decît este necesar, comprimatul va fi cu o masă mai mică. Viteza necesară de curgere depinde de forma pîlniei și a unghiului planului înclinat, însă o dată cu aceasta și de faptul dacă sînt destul de luncose particulele granulatului. Deseori forța de frecare dintre unele particule din cauza suprafeței grunțuroase este atât de mare, încît cavi-

matea matriței nu se umple deplin: ori nu se umple deloc din cauza reținerii pulberii în pîlnie.

În acest caz la material se adaugă substanțe lubrifiante, ce micșorează, după cum s-a descris mai sus, frecarea dintre particule datorită obținerii unei suprafețe uniforme. De obicei o curgere slabă posedă pulberile fine (aderă la suprafața pîlniei). În acest caz este nevoie de a mări dimensiunile particulelor pînă la o mărime optimă prin granulara materialului.

Dozarea exactă depinde de asemenea de uniformitatea masei de comprimat. Dacă granulatul este de diferite mărimi, atunci la scuturarea pîlniei de încărcare amestecul se stratifică: particulele grosicioare se grămădesc deasupra, cele mici – se lasă în partea inferioară. După cum se știe densitatea volumetrică a uneia și aceleiași pulberi, alcătuită din particule de diferite mărimi, este diferită. Stratificarea duce la variații în masa comprimatului. În unele cazuri stratificarea poate fi preîntîmpinată prin instalarea în pîlnie a unui dispozitiv (malaxor), însă măsura cea mai suficientă este uniformizarea particulelor prin granulara masei.

Vorbind despre uniformitatea materialului, se are în vedere de asemenea uniformitatea lui după forma particulelor. E clar că particulele ce au în spațiu o formă diferită, avînd una și aceeași masă, se vor împacheta în cavitatea matriței diferit. Acest fapt de asemenea duce la variația masei comprimatelor. Uniformitatea formei particulelor se atinge prin aceeași granulare. Practic este foarte greu ca să atingem uniformitatea granulelor. De aceea, pornind de la practică, schimbînd raportul dintre fracțiile granulatului, se poate stabili o componență optimă, care ar corespunde la o capacitate de curgere optimă și unei calități înalte a comprimatelor la o presiune bine determinată.

18.6.2. Rezistența mecanică

Rezistența mecanică a comprimatelor este de asemenea o funcție a numeroșilor factori. În cazul substanțelor, comprimate direct, rezistența mecanică a comprimatelor depinde de proprietățile naturale (fizico-chimice) și tehnologice ale substanțelor comprimate, și de asemenea de presiunea folosită.

Pentru obținerea comprimatelor condiția necesară este interadeziunea particulelor. La începutul stadiului de presare substanța se tasează. În acest caz parțial se distrug cristalele, orientate neregulat între ele. Mai departe are loc o apropiere mai puternică a particulelor la mărirea contactului între ele și manifestarea forțelor de adeziune destul de mari. Un rol important îl are

forma cristalelor, apa de cristalizare, structura chimică a substanțelor ce se presează. Fiind presate, majoritatea substanțelor cer o presiune ridicată, care poate influența negativ asupra calității comprimatelor și duce la uzarea mașinilor de comprimat. Necesitatea folosirii presiunilor înalte poate fi evitată, folosind substanțe cu dipol moment ridicat ce asigură o adeziune puternică a particulelor la presiuni relativ nu prea mari. În acest caz apa, care posedă un dipol moment însemnat, poate deseori să asigure adeziunea particulelor, având astfel rolul de pod între ele.

În unele cazuri, când se presează substanțe medicamentoase greu sau insolubile, din cauza umectării slabe a suprafețelor de contact apa poate chiar împiedica legătura dintre particule. În asemenea cazuri este necesară adăugarea substanțelor care au o forță de adeziune mai ridicată (soluția de amidon, gelatina etc.). Posibil că în condiții echivalente între gradul de umectare a substanțelor medicamentoase și eficacitatea liantă a substanțelor adăugate este o relație oarecare. Particulele substanțelor medicamentoase în urma umectării cu substanțe liante se unesc între ele. Pe măsura volatilizării umidității această legătură se mărește, favorizînd apropierea particulelor. În majoritatea cazurilor substanțele, folosite în calitate de lianți (aglutinanți), sînt capabile să formeze geluri.

Substanțele medicamentoase, încorporate în comprimate, posedă capacități individuale de presare. Bunăoară natriul benzoat și cafeina natriu benzoat au proprietăți care posedă un grad înalt de comprimare. Un grad mai mic îl are natriul hidrocarbonat. Aceasta, în principiu, și determină mărirea presiunii pentru obținerea comprimatelor calitative.

Mărirea presiunii la comprimare duce la creșterea rezistenței mecanice a comprimatelor. Însă rezistența mare a comprimatului influențează dezagregarea lor: timpul dezagregării crește, ceea ce acționează negativ asupra calității comprimatului. Pentru fiecare granulat presiunea comprimării trebuie să fie optimă, deci, avînd rezistența mecanică suficientă, trebuie să asigure o dezagregare bună comprimatelor.

Plasticitatea materialului este influențată direct de umiditate. Materialele mai umede, de obicei, sînt mai plastice. Materialele uscate posedă deformări elastice mai mari.

Dependența rezistenței comprimatului de umiditatea granulatelor poate fi exprimată în formă de curbă. După cum rezultă (vezi fig. 122), cantitatea umidității în granulat trebuie să aibă o limită necesară. Micșorarea sau umectarea excesivă a granulatelor duce la diminuarea rezistenței mecanice.

Cînd umiditatea granulatelor va fi mai mare decît cea optimă, materialul se va lipi de poansoane, iar cînd conținutul va fi mai jos de optim, se va produce

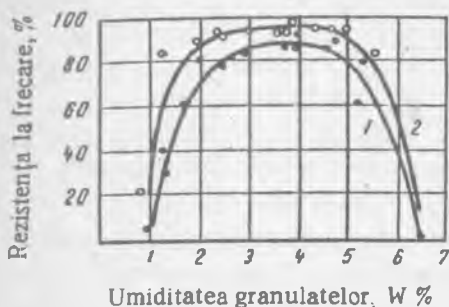


Fig. 122. Influența umidității granulatelor asupra rezistenței mecanice a comprimatelor de calciu gluconat la diferite presiuni de comprimare: 1 — $P = 40 \text{ MN/m}^2$; 2 — $P = 90 \text{ MN/m}^2$

desfacerea comprimatului în discuri. Fiecare tip de materie are gradul său optim de umiditate. Comprimatele cele mai rezistente de calciu gluconat se obțin când umiditatea granulatului este de 2–5%.

Rezistența mecanică a comprimatelor în mare măsură depinde de modul de creștere a presiunii la comprimare. Presiunea se numește rigidă, dacă ea apare spontan. O astfel de presiune este caracteristică pentru mașinile de comprimat cu excentric. Suprafața comprimatului sub lovitura poansonelor se încălzește puternic (energia mecanică trece în cea de căldură), ca rezultat substanțele se topesc și formează un strat continuu dextrinizat.

Presiunea se numește progresivă, dacă ea crește lent. O astfel de presiune este caracteristică pentru mașinile de comprimat rotative.

Presiunea se numește treptată, dacă se folosesc câteva presări rigide treptate: slabă, mai puternică și maximală. Astfel, presiunea treptată este combinarea primelor două tipuri și se întâlnește la mașinile intermediare. Presiunea progresivă în toate cazurile duce la rezultate mai bune, deoarece asigură acțiunea presiunii mai îndelungate asupra masei de comprimat. Cu cât ea este mai lungă, cu atât mai bine este evacuat aerul din masă, care mai apoi, după anularea presiunii, dilatându-se, nu poate distruge comprimatul. Astfel se micșorează considerabil încălzirea suprafeței comprimatului ce exclude acțiunea sa nocivă asupra substanțelor ce intră în componența comprimatului.

Presiunea rigidă nu-i aptă pentru presarea pulberilor voluminoase și pulverulente, de asemenea la produse vegetale elastice, deoarece particulele relativ mari nu reușesc să se aranjeze compact.

Presiunea poate fi unilaterală și bilaterală. În primul caz presează numai poansonul superior, în cazul al doilea — presează în același timp ambele poan-

soane. Presiunea unilaterală, care de obicei este rigidă, se poate folosi numai la masele ușor compresionate. Din masele greu compresionate la presiunea unilaterală se obțin comprimate neuniforme ce se desfac.

Comprimatul va fi rezistent, dacă presiunea va fi destul de mare, însă nu excesivă, după ce se manifestă elasticitatea materialului. Această limită a presiunii se numește presiune critică. Mărind presiunea mai sus de cea critică, rezistența mecanică a comprimatului se micșorează, deoarece se distrug granulele granulatului. Mărimea presiunii critice pentru fiecare material are o însemnătate oarecare; ea depinde de densitatea volumetrică a materialului și umiditatea lui.

În caz că proprietățile naturale ale substanței medicamentoase nu pot asigura rezistența necesară a comprimatelor prin comprimarea obișnuită, ultima se asigură prin granulare. Prin granulare în masa de comprimat se adaugă substanțe liante, cu ajutorul cărora se mărește plasticitatea substanțelor medicamentoase.

Forța de adeziune a moleculelor asemănătoare, ce determină rezistența comprimatului – coeziunea – nu este satisfăcătoare. Adăugînd substanțe aglutinante, se manifestă forța de interacțiune a substanțelor neomogene, deci a forței de adeziune, ce condiționează alipirea particulelor una de alta. Este foarte important ca cantitatea de substanțe liante să fie optimă: excesul lor duce la o rezistență crescută a comprimatelor, ce diminuează dezagregarea, iar la insuficiența lor nu se atinge plasticitatea necesară a granulatelor.

Rezistența comprimatelor este influențată de agenți de curgere. Fiind adăugați fără măsură la granulat, se micșorează plasticitatea materialului și, prin urmare, și rezistența comprimatelor.

18.6.3. Dezagregarea comprimatelor

Dezagregarea comprimatelor depinde de mai mulți factori: 1) de cantitatea lianților: comprimatele trebuie să-i conțină atât, încît să atingă rezistența necesară; 2) de mărimea presiunii: o presiune excesivă diminuează dezagregarea comprimatelor; 3) de cantitatea substanțelor dezagregante, ce asigură dezagregarea comprimatului; 4) de proprietățile substanțelor care sînt încorporate în comprimat, de capacitatea lor de a se dizolva în apă, de a se umeșca cu ea, de a turgescia; comprimatele ce conțin substanțe ușor solubile se vor dezagrega mai repede, de aceea este necesară o cantitate mai mică de substanțe dezagregante.

Este importantă selectarea substanțelor aglutinante și dezagregante pentru substanțele medicamentoase insolubile în apă. După structura fizică, comprimatele au un corp poros; fiind cufundate în lichid din cauza fenomenelor capilare, lichidul nimereste în toate capilarele, străpungând grosimea comprimatului. Dacă în comprimat vor fi substanțe auxiliare ușor solubile sau puternic hidrofile, atunci ele vor înlesni dezagregarea. Bunăoară, amidonul în comprimate mărește porozitatea, micșorează rezistența mecanică și, fiind o substanță ce duce la formarea numeroaselor capilare și puternic hidrofil (căldura de umectare – 23 cal/g), înlesnește penetrarea comprimatelor și astfel duce la o dezagregare rapidă.

Însă amidonul nu poate fi un dezagregant universal. La comprimarea substanțelor hidrofobe, este mai convenabil de folosit substanțe tensioactive (de exemplu, tween-80), sau alte substanțe hidrofile (H-CMC, acidul alginic și sărurile lui și altele ca atare sau asociate cu amidonul).

Astfel, pentru prepararea comprimatelor exact dozate, ușor dezagregante și suficient rezistente este necesar ca:

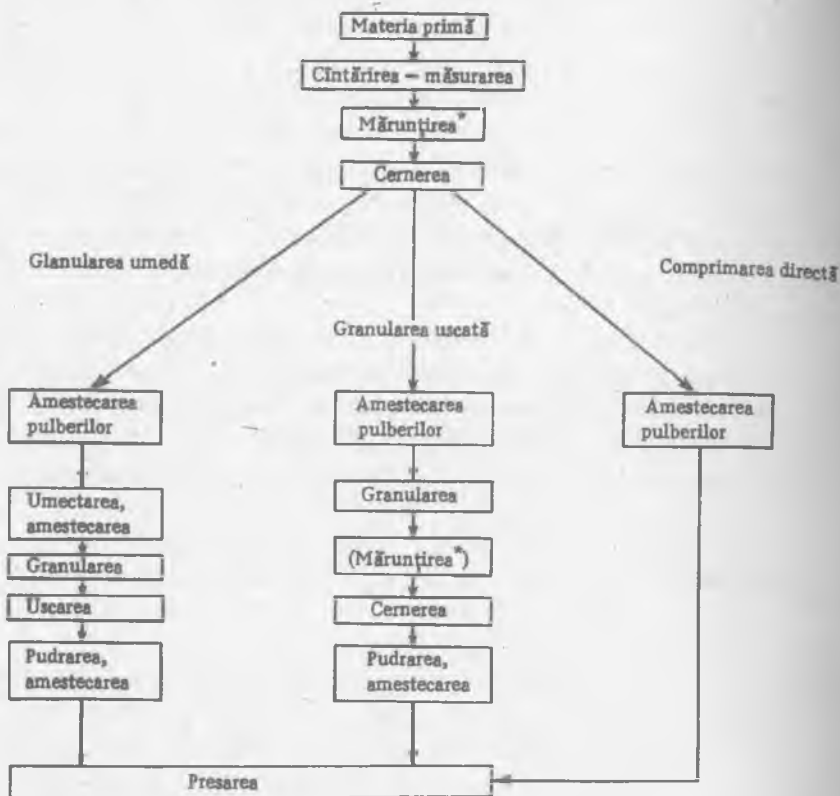
- 1) granulele în afară de substanțele terapeutice de bază să conțină și substanțe auxiliare (aglutinanți, lubrifianți, dezagreganți) în cantități optime;
- 2) granulatul după proprietățile de curgere, uniformitate și omogenitatea granulelor să asigure o dozare exactă maximală;
- 3) presiunea să fie aleasă astfel, încât viteza de dezagregare să rămână normală în timp ce comprimatul va avea o rezistență suficientă.

În dependență de proprietățile individuale ale substanțelor medicamentoase, necesitatea folosirii substanțelor auxiliare poate decădea sau pot fi necesare numai unele din ele. La fel și granulara deseori poate fi de prisos.

18.7. PROCESUL DE OBȚINERE A COMPRIMATELOR

Sînt răspîndite trei scheme tehnologice de producere a comprimatelor: prin granulare umedă, uscată și prin comprimare directă.

Pregătirea substanțelor medicamentoase către comprimare are loc în dependență de proprietățile naturale ale materialului. După cum am menționat, în majoritatea cazurilor substanțele medicamentoase nu pot fi comprimate fără adăosul unor aditivi care favorizează comprimarea. În consecință este necesar să se elaboreze formule care să permită fabricarea cu mașini ce au viteză mare de lucru, obținerea unor comprimate fidel dozate și asigurarea cedării substanței active după administrare. Direct pot fi comprimate asemenea substanțe ca:



* Operația poate lipsi

natriul și kaliul clorid, natriul bromid, amoniul bromid, acidul boric etc. Pentru comprimarea lor e necesară o umiditate suficientă, iar dimensiunile particulelor de 0,3–0,6 mm. Umiditatea necesară se atinge prin uscarea în dulapuri de uscare. Principalele procese pentru producerea comprimatelor sînt pulverizarea și amestecarea componentelor, granulară (umedă, uscată, structurată), uscarea granulelor și uniformizarea lor, comprimarea (directă, acoperirea lor), ambalarea.

Cele mai multe produse se obțin prin aplicarea granularii umede care este metoda convențională.

Pe lângă una sau mai multe substanțe active este necesară prezența unor aditivi: diluant, liant, dezagregant, lubrifiant, agent de glisare și agent antiaderent. Aceste componente nu sînt necesare în toate cazurile, unii aditivi putînd îndeplini mai multe funcții.

Pentru a se obține amestecuri cît mai omogene, particulele de substanță ajutătoare trebuie să aibă dimensiuni cît mai apropiate. Această operație are o mare importanță, deoarece asigură un dozaj corespunzător. Mărimea particulelor trebuie să fie aleasă, astfel încît să nu rezulte nici pulberi foarte fine, nici pulberi cu particule mari. Cînd particulele din amestec sînt prea mari, nu se realizează o amestecare satisfăcătoare, iar cînd particulele sînt prea fine, pulberea obținută este mai greu de prelucrat sub formă de granulate, coeziunea dintre particule fiind mai greu de realizat. Pulverizarea substanțelor medicamentoase prezintă și un interes farmacodinamic deosebit, deoarece viteza de absorbție este influențată de mărimea suprafeței particulelor.

De asemenea, modificările polimorfe ale aceleiași substanțe active pot prezenta solubilități și viteze de dizolvare diferite, ceea ce influențează viteza de absorbție. Din acest motiv devine uneori obligatoriu să se precizeze modificarea cristalină care urmează a fi folosită.

Substanțele medicamentoase, ca și adjuvanții, au un grad de pulverizare diferit, care variază de la o substanță la alta. Chiar aceeași substanță se poate prezenta cu particule de mărimi diferite, deoarece materiile prime nu pot fi obținute de producător totdeauna cu proprietăți fizice constante.

Aspectul, densitatea și mărimea particulelor au consecințe asupra prelucrării ulterioare a substanțelor.

Pentru realizarea unor amestecuri omogene, se recurge la pulverizarea materiilor prime prin măcinare. Pulberea obținută se trece prin site mecanice (dimensiunea părțicelilor 0,150 mm). După cernere urmează operația de amestecare. Pentru a realiza o uniformitate optimă a unui amestec de pulbere, este necesară o amestecare de cel puțin 15 min.

Cu acest scop se utilizează diferite tipuri de tobe mecanice. Se recomandă folosirea de amestecătoare de oțel inoxidabil care nu influențează substanțele active și se curăță ușor. Mărimea acestor aparate se alege în funcție de necesitate. Pentru industria de comprimate sînt indicate tobele care au capacitatea de 50 kg pulbere. Tobe de amestecare sînt folosite nu numai pentru amestecarea pulberilor, ci și pentru amestecarea granulatelor cu lubrifianți și alte substanțe care se adaugă înainte de granulare.

Granularea este operația tehnologică care constă în transformarea amestecului de pulberi în granulate. Ea este premergătoare comprimării, întâlnită la majoritatea de substanțe medicamentoase.

Scopul granularii este de a transforma amestecul de pulberi în particule de o anumită formă care să favorizeze adeziunea acestora între ele. Pulberea este transformată în particule mai mari, granulate, care se pretează mai ușor la comprimare. Materialul sub formă de granulate curge mai ușor din pîlnie în matriță și realizează o umplere uniformă a acesteia. Datorită capacității crescute a granulatelor de a adera între ele, procesul de comprimare este ușurat, energia necesară comprimării fiind mult scăzută.

Granularea poate fi efectuată pe cale uscată, umedă sau prin metode speciale.

Granularea uscată. Granularea uscată, denumită și brichetare, se practică fără a recurge la adaosul de lichide. Procedeu constă în comprimarea amestecului de pulberi în comprimate mari și dure, denumite brichete. Ultimele sînt cu diametrul de circa 2,5 cm, în general subțiri și au o greutate care variază între 5–20 g. Pentru obținerea brichetelor se adaugă, de regulă, și un excipient lubrifiant, care uneori este suficient pentru a-și exercita funcțiunea și în faza a doua, de obținere a comprimatului finit. La prepararea brichetelor nu se adaugă aglutinanți. Numai în anumite cazuri, cînd adezivitatea particulelor pulberii este foarte scăzută, se poate adăuga un liant solid, de exemplu, lactoza, zahărul, calciul carbonat, polietilenglicolii. Pentru brichetare se pot folosi mașinile de comprimat obișnuite, dar se recomandă și mașinile cu excentric cu un singur poanson sau chiar prese hidraulice special construite. Unele mașini de comprimat au mecanisme de alimentare speciale care asigură umplerea uniformă a matriței cu ajutorul unei sănii de umplere în care se rotesc două agitatoare în formă de pieptene.

Folosirea de mașini puternice este necesară, deoarece materialul trebuie comprimat cu forță relativ mare, pentru a rezulta comprimate suficient de dure care să dea o cantitate cît mai mică de pulbere la măcinare. După obținerea brichetelor, se trece la măcinarea lor în granuloare mecanice cu ciocane sau de tip oscilant prevăzute cu site. Mărimea granulatelor se alege în funcție de natura materialului și de dimensiunile comprimatului final. Măcinarea se face, de fapt, pînă la obținerea unei pulberi grosicioare.

Comprimatele obținute prin acest procedeu au un termen de dezagregare mai scurt decît cele rezultate după o granulare umedă.

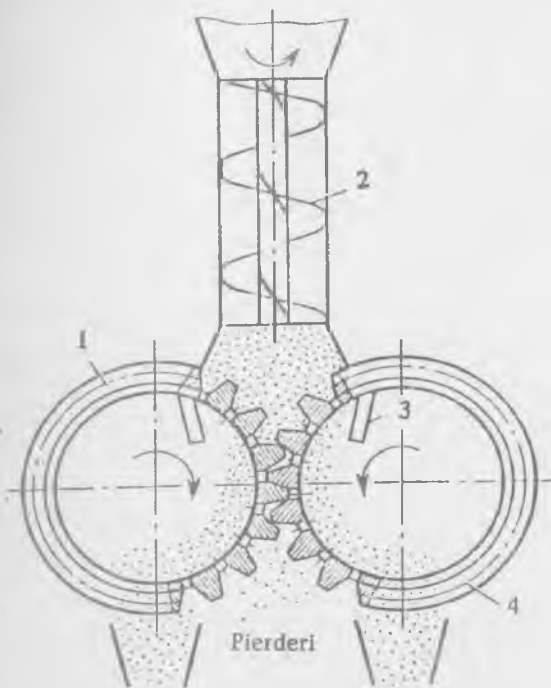


Fig. 123. Granulatorul-presă: 1, 4 — valțuri perforate; 2 — melc; 3 — cuțit

Granularea uscată se aplică la substanțele care se alterează în prezența umidității sau în cazuri speciale cum ar fi prepararea comprimatelor efervescente. Procedul se aplică de asemenea la substanțele medicamentoase cu densitate scăzută, la substanțele cu structură cristalină și la pulberile vegetale care au putere de coeziune scăzută.

În industria contemporană se folosesc pentru granulare utilaje speciale. Un astfel de utilaj, denumit chilsonator, presează materialul între două valțuri care transformă pulberea într-o foaie compactă care se desface în bucăți mari neregulate, echivalente cu brichetele, care apoi se macină și se trec prin sită. Această mașină are un randament mare, un control adecvat al presiunii și nu este necesară lubrifierea materialului.

Tot cu acest scop se folosește granulatorul-presă care constă din două valțuri cu dinți în formă de trapez, iar între dinți sînt orificii prin care se presează materialul granulat. Alimentarea se face cu ajutorul unui melc. Schema utilajului este prezentată în fig. 123.

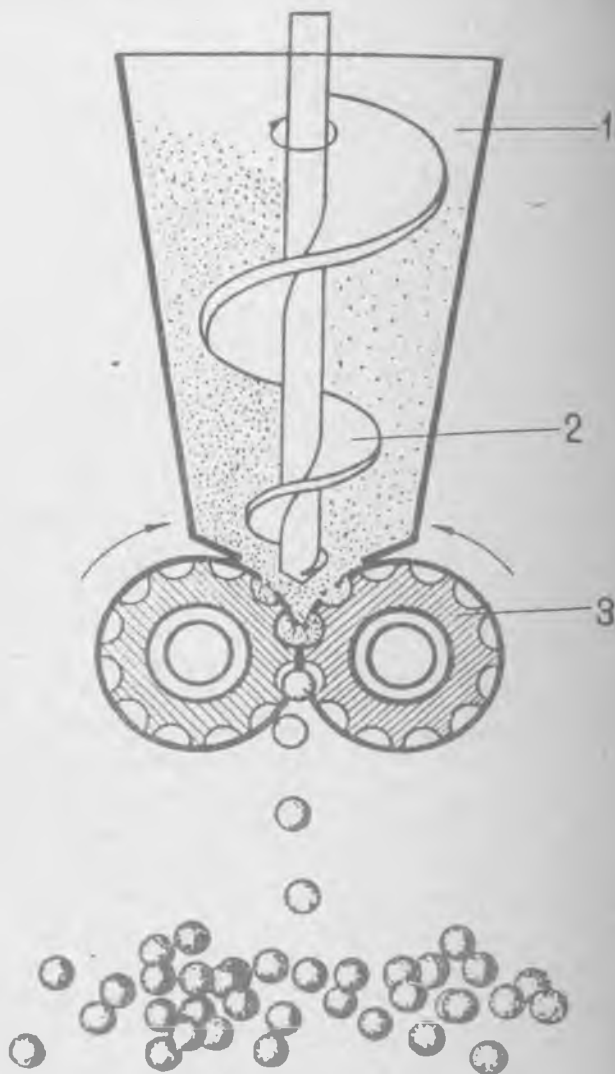


Fig. 124. Schema compactorului pentru granulare uscată: 1 – buncăr; 2 – melc; 3 – valțuri

Un alt aparat pentru granularea uscată este compactorul (fig. 124). Principiul de lucru este analogic celor precedente, numai că suprafața valțurilor prezintă niște semisfere ale viitoarelor granule. Materialul se alimentează prin presiune cu ajutorul melcului.

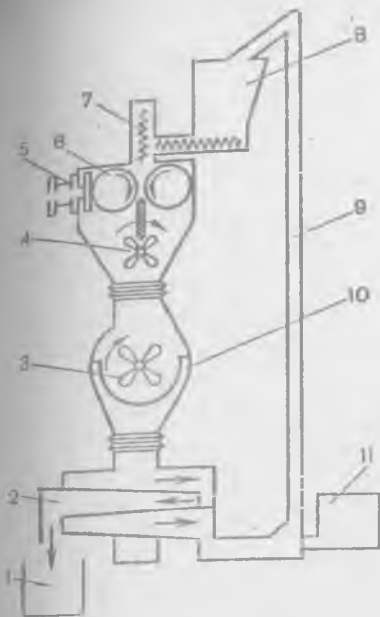


Fig. 125. Schema granulatorului pentru granularea uscată. Lămurire în text

Cele mai cu perspectivă sînt instalațiile combinate, unde se asociază procesele de compactare, mărunțire și cernere a granulelor obținute. Schema unei astfel de instalații e prezentată în fig. 125.

Amestecul de pulberi supus granulării din alimentator (11) se încarcă prin conductă (9) în malaxor (8), unde se amestecă și cu ajutorul șneclui (7) se transmite în presa cu valțuri (6). Trezind printre valțuri, distanța dintre care se reglează cu ajutorul dispozitivului (5), masa se presează sub presiune, apoi se mărunțește preliminar în moara cu ciocane (4). Materialul mărunțit nimerește în granulator (3) și trece prin sită (10). Granulele se cern pe sita vibratoare (2). Cele cu dimensiuni corespunzătoare se colectează în colector (1) și se transmit pentru comprimare, iar celelalte – mai mari și praful – prin conductă se întorc în malaxor.

Deși granularea uscată are avantaj, deoarece scurtează manopera înlăturind prezența umidității și a căldurii, înfîlnită la granularea umedă, aplicarea este destul de limitată.

Granularea umedă. Utilizînd acest procedeu, amestecul de pulberi este transformat într-o pastă de consistență potrivită prin adaos de lichid. Masa umedă obținută este apoi trecută prin sită pentru a se obține granulatele care sînt supuse uscării și uniformizării. Procedeu de granulare umedă cuprinde cinci operații principale de lucru: pulverizarea fină și amestecarea pulberilor; umectarea pulberilor cu lianți; transformarea masei umede în granulate; uscarea granulatelor umede; uniformizarea granulatelor.

Prima operație se face după cum a fost descris mai sus.

Umectarea pulberii. Volumul de lichid, necesar pentru umectare, prezintă o deosebită importanță. Adăugînd lichid în cantități prea mici, se obțin granulate neregulate, friabile care dau comprimate cu rezistență mecanică scăzută. Dacă, dimpotrivă, lichidul este în cantitate prea mare, se obține o masă moale

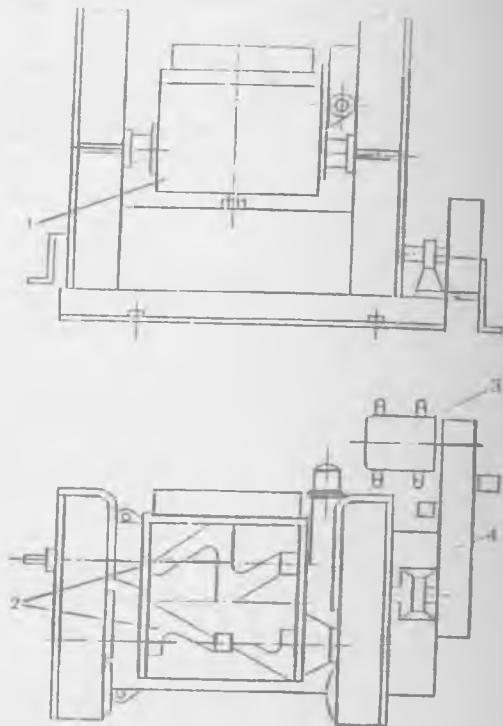


Fig. 126. Tobă cu paletе în formă de sigma (malaxor universal): 1 — corp; 2 — paletе; 3 — motor electric; 4 — reductor

le, vîscoasă, care înfundă sita, iar granulatele obținute sînt inegale, neregulate, aglomerate și necesită un timp îndelungat de uscare. Dacă volumul de lichid depășește o anumită proporție sau dacă amestecarea este de lungă durată, masa nu mai poate fi prelucrată. Volumul de lichid necesar nu poate fi fixat dinainte, de obicei lichidul fiind adăugat treptat, malaxînd de fiecare dată. Masa se consideră bună, dacă la strîngerea în mînă a unei porțiuni ea aderă, iar la încetarea presiunii se sfărîmă între degete. În genere, experimentele se fac de fiecare dată pe cantități mici de material. Chiar aceeași substanță necesită cantități diferite de lichid, dacă mărimea particulelor de pulbere diferă.

Lichidul liant variază în funcție de proprietățile pulberilor. Pentru aglutinarea particulelor se poate adăuga fie un solvent, fie un așa-zis lichid de aglutinare.

Cînd componentele au proprietăți adezive suficiente, se pot adăuga amestecuri de apă și etanol sau de apă, etanol și eter, alcool metilic, alcool izopropilic etc. Se formează o soluție concentrată care are proprietăți adezive. După evaporarea solventului, granulele își păstrează forma. Dizolvantul se alege astfel, încît să nu aibă o putere de dizolvare prea mare, deoarece masa se umezește repede și devine prea moale. Granularea cu ajutorul apei cere anumite precauții. Umectarea particulelor cu apă trebuie să se facă numai la suprafață, evitîndu-se pătrunderea intimă a solventului cînd rezultă o masă prea umedă.

De asemenea, după uscare se poate forma o crustă la suprafața granulelor care se sfărîmă ușor. Pe de altă parte, folosirea unui lichid, în care materialul de granulat este foarte puțin solubil, nu se recomandă, deoarece este necesară o cantitate mare pentru umectare, iar după uscare granulele au o adezivitate slabă. În genere se urmărește folosirea unui dizolvant în care substanța de granulat să aibă o solubilitate medie.

Malaxarea se face în tobe de amestecare cu viteza de rotație mică, uniformă. Timpul de amestecare este 20–60 min. Tobele sînt înzestrate cu palete în formă de sigma (fig. 126), care se rotesc cu viteze diferite: cea din față – 17–24 ture/min.; cea din urmă – 8–11 ture/min.; paletelile pot să se rotească și în sens invers. Pentru descărcarea amestecului corpul tobei se răstoarnă și masa se descarcă cu ajutorul paletelor.

Trecerea prin sită. Granularea propriu-zisă constă în transformarea masei umede în granulate cu ajutorul sitelor. Masa este forțată să traverseze ochiurile unei rețele de sită sau orificiile unei plăci perforate cînd se obțin particulele de forme și dimensiuni variate, în funcție de dimensiunea ochiurilor, de forța de presare și de gradul de umectare. În mic, operația se execută manual, presînd masa cu podul palmei deasupra unei site atunci cînd rezultă granulate de formă cilindrică ca niște bastonașe. În dependență de utilajul folosit, granulele se obțin prin presare, prin tăiere și prin agitare.

Un alt tip de granulator este prezentat în fig. 127. Într-un cilindru perforat (3) vertical se toarnă masa necesară granulării și se trece cu ajutorul paletelor elastice (4).

Granulele prin presare mai pot fi obținute cu ajutorul granatoarelor mecanice, la care masa se apasă deasupra ochiurilor unor site. Un alt procedeu de obținere a granulelor este agitare a masei umede deasupra unei site, cînd datorită mișcării vibratorii și greutateii masei se formează granulele sferice sau elipsoidale. În sfîrșit, cel de al treilea procedeu este cel în care un disc perforat rotitor acționează asupra masei, desprinde particule din masă și rezultă prin tăiere granulate de formă și mărimi variate.

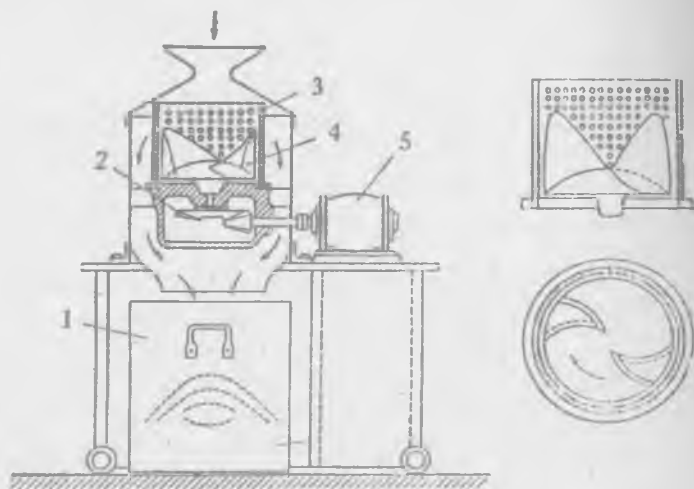


Fig. 127. Schema granulatorului pentru granularea umedă: 1 — colector; 2 — angrenaj conic; 3 — cilindru perforat; 4 — palete elastice; 5 — motor electric

Granulatoarele folosite în industria farmaceutică pot fi de mai multe tipuri.

Granulatorul cu palete realizează granulate datorită unor palete rotative care acționează obligînd masa să traverseze orificiile practicate pe un cilindru perforat. La alte aparate pasta este împinsă de un șurub fără sfîrșit care o silește să treacă printr-o placă perforată. Granularea poate fi obținută și în mori speciale cu ciocane prevăzute cu grătar.

Granulatorul model 3027 (fig. 128) are două instrumente de lucru și se utilizează atît pentru granularea umedă, cît și pentru cea uscată.

Organul de lucru al mecanismului pentru granulare umedă este alcătuit dintr-un cilindru, înzestrat cu trei palete sub formă de spirală (unghiul sub care sînt așezate spiralele alcătuiește 80°). Acest mecanism înlătură aglomerarea materialului și formarea conglomeratelor. Organul de lucru al mecanismului pentru granulare uscată constă dintr-un melc și șase tije de frecare, ceea ce permite deplasarea materialului supus granulării în direcția axului.

Instalația funcționează în felul următor: masa umedă sau brichetele se încarcă în buncăr (5) și, nimerind în zona de lucru cu ajutorul organelor de lucru (4) ale mecanismului care se rotesc în sensuri opuse, se trec prin sita granulatorului (3). Interspațiul dintre organele de lucru și sita granulatorului trebuie să fie optim și să se afle în limitele 1,1–1,5 mm.

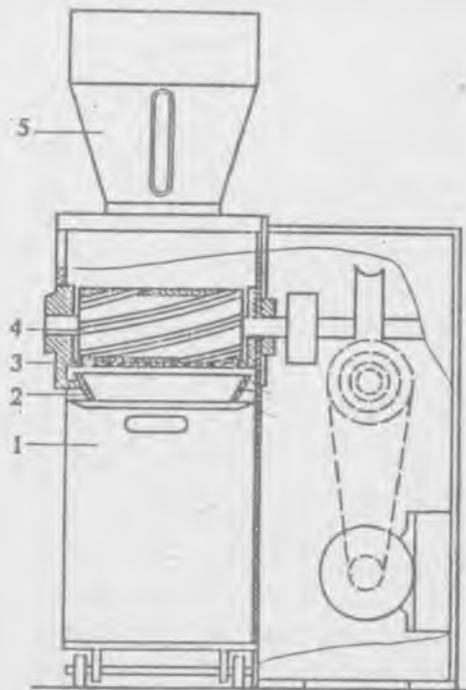


Fig. 128. Schema granulatorului de tipul 3027. Lămurire în text

S-a stabilit că o dată cu creșterea acestui ecartament, sporește procentul pulberii în granulat și ca urmare matrița se va alimenta neuniform, adică va scădea productivitatea mașinii de comprimat și exactitatea dozării comprimatelor.

Granulatul trecut prin sită prin buncărul de orientare (2) cade în colectorul (1), etanșat în procesul de lucru cu corpul granulatorului.

În funcție de diametrul dorit al granulelor, se instalează site cu diametrul corespunzător al ochiurilor cuprins între 1–4 mm (intervalul diametrului ochiurilor – peste fiecare 0,5 mm). În cazul proceselor continue, instalația poate fi folosită cu elevator pentru încărcarea buncărului și înlăturarea granulatului la locul de lucru.

Granulatorul oscilant sau rotativ funcționează datorită unor rulouri sau palete care împing masa peste o placă perforată. Plăcile perforate sînt avantajoase față de sitele obișnuite, deoarece orificiile sînt mai distanțate și granulele nu mai aderă unele la altele. Grătarele sau plăcile perforate sînt confecționate din oțel inoxidabil sau nichel pur și au deschideri conice sau orificii,

al căror diametru variază între 0,5-3 mm. Cu un granulator de mărime obișnuită se pot obține randamente de 70-100 kg/oră.

Curgerea granulatelor în pilnie și umplerea uniformă a matriței depinde în bună măsură de procedeul de granulare aplicat. Din acest punct de vedere sînt mai avantajoase granulatele obținute prin agitare, după care urmează în ordine cele prin tăiere și cele prin presare.

În ultimii ani în industria farmaceutică tot mai mult se utilizează mașini și aparate, în care sînt asociate cîteva operații tehnologice. Astfel, granularea poate fi combinată cu amestecarea și uscarea.

Sînt cu perspectivă malaxoarele-granulatoare destinate pentru amestecarea

Fig. 129. Schema malaxorului-granulator centripet. Lămurire în text

pulberilor cu substanțe aglutinante și pentru granularea lor.

Malaxorul-granulator centripet (fig. 129) constă dintr-un corp (1), un rotor (2) cu un trunchi de con perforat (6), conducte de intrare a componentelor (4), (5), colector (9), sită (7), protejată de ecran (8), destinat pentru preîntîmpinarea înfundării sitei, conducta pentru intrarea aerului (3). Soluția substanței liante intră prin conductă (5) și se scurge pe suprafața rotorului (2). Pulberea prin conductă (4) nimerește pe stratul de lichid și sub acțiunea forțelor centripete se încorporează în el. E posibilă alimentarea a cîtorva componente pulverulente și lichide. În acest caz conductele de alimentare a pulberilor vor fi așezate pe o circumferință pentru o repartizare mai uniformă a componentelor în amestec. Amestecul produs, ajungînd la con (6) sub acțiunea forțelor centripete trece prin orificiile lui, se dispersează și este acaparat de un curent de aer (gaz) suflat prin conducta de aer (3).

Granulele obținute se sedimentează în partea conică a corpului, iar aerul (gazul) prin sită (7) este înlăturat din aparat. Dimensiunile granulelor vor depinde de regimul de lucru al rotorului, presiunea aerului și forma perforațiilor trunchiului de con.

Uscarea granulatelor. Pe măsura producerii, granulatele se culeg pe tave de lemn, metalice sau de rețea metalică. Stratul de granulat trebuie să fie

destul de subțire (de circa 1 cm) pentru a evita o uscare îndelungată. Timpul de uscare este mai scurt, dacă granulatele sînt mai mici și stratul de material mai subțire.

Uscarea granulelor are o importanță deosebită, deoarece materialul umed curge greu și neuniform în matriță, dă comprimate neuniforme care se alterează ușor. De asemenea prezența umidității poate contribui la uzarea matriței și poansonelor. Alegerea temperaturii și procedeul de uscare trebuie să se facă ținîndu-se cont de proprietățile fizice și de alterările posibile ale substanțelor active. Uscarea nu trebuie să se facă rapid, deoarece în acest mod granulatele pierd umiditatea de la exterior și se formează o crustă care împiedică apoi îndepărtarea umidității de la interior. Deși materialul apare uscat, pot rezulta inconveniente în timpul comprimării prin lipirea acestuia de poansoane și matrițe sau rezultă comprimate moi cu aspect neuniform. Pe de altă parte, uscarea prea rapidă a unor granulate colorate poate duce la o colorație neuniformă a materialului datorită fenomenului de capilaritate.

O serie de substanțe, care se descompun ușor la căldură (fenilsalicilatul, terpinhidratul etc.), se usucă la aer (temperatura camerei), deoarece primul se topește la 42°C, iar terpinhidratul este volatil. Majoritatea granulelor se usucă în etuve sau uscătoare cu circulație de aer în care materialul este supus uniform la acțiunea căldurii.

Principalele avantaje ale metodei de uscare prin suspendare în aer constau în intensitatea înaltă a procesului: micșorarea cheltuielilor energetice specifice; posibilitatea automatizării complete a procesului; păstrarea capacității de curgere a granulelor. În industria farmaceutică se folosesc uscătorii de tipul SP (fig. 130). Ele funcționează în modul următor: curentul de aer, necesar pentru suspendarea granulelor sau a pulberilor, se creează cu ajutorul ventilatorului, montat în partea de sus a aparatului (4), care se pune în funcțiune cu ajutorul motorului electric (5). Aerul aspirat din atmosferă sau din încăpere se încălzește în calorifer (6) pînă la o temperatură stabilită, se curăță prin filtru (7) și nimerește în camera de uscare, unde trece prin rezervor (1) de jos în sus, aducînd materialul în pat fluid. Rezervorul este înzestrat cu o sită perforată în partea de jos, suprafața internă a căruia este acoperită cu o sită foarte mărunță din oțel inoxidabil. În rezervor sînt instalate amestecătoare (2) pentru asigurarea uniformității stratului, și de asemenea pentru o amestecare suplimentară și distrugerea conglomeratelor. Filtrul (3) instalat deasupra rezervorului preîntîmpină antrenarea produsului uscat cu curentul de aer. Filtrul se scutură afit pe parcursul procesului, cît și la finele lui. Aceasta se face manual sau automat pentru separarea particulelor, care au aderat la

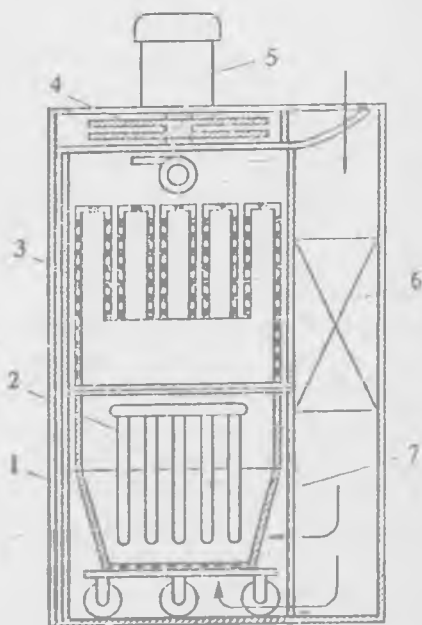


Fig. 130. Schema uscătoriei de tipul SP. Lămurire în text

suprafața filtrului și reîntoarcerea lor în rezervor. Aparatul pentru punerea în funcțiune, pentru controlul și reglarea procesului se află pe un pupitru de comandă. Temperatura aerului și durata uscării se mențin și se controlează pe tot parcursul procesului în mod automatizat.

Uscarea în camere prin încălzire și ventilare este un procedeu economic, iar operația durează 6-12 min.

Uscarea granulatelor poate fi efectuată folosind silicagelul, de asemenea razele infraroșii și în sfârșit curentul de înaltă frecvență.

Uscătorie-granulator. O construcție originală a unui aparat combinat destinat granulării și uscării granulatelor a fost propusă de Institutul de schimb al căldurii și maselor "A.V.Likov" al Academiei

de Științe din Republica Bielarusi (ITMO) (fig. 131).

Instalația constă dintr-un granulator (6), camera de uscare (4), dispozitivele de încărcare (7) și descărcare (3) (în partea de jos a camerei de uscare), calorifer (2), ventilator (1), dispozitivul de reținere a particulelor mici (5, 8).

Camera de uscare prezintă un cilindru vertical mai larg în partea superioară. Partea inferioară a camerei de uscare se termină cu niște flanșe, între care se plasează o sită, prin care circulă aerul încălzit și are loc pseudolichifierea materialului supus uscării. În partea de sus a camerei de uscare se montează granulatorul – un melc ce forțează masa umedă să treacă prin ochiurile unei site perforate. Sub sită sînt instalate niște cușite, care rotindu-se, taie granulatele de pe suprafața externă a sitei. Acestea din urmă nimeresc în camera de uscare (înălțimea 1,5 m) și se usucă într-un curent de aer cald ascendent, iar, nimerind în partea de jos a grătarelor, se usucă definitiv, aflîndu-se într-un strat suspendat în aer. Particulele fine care se produc la uscare, plătîndu-se în partea de sus a camerei de uscare, aderă pe suprafața granulelor umede, astfel se micșorează considerabil antrenarea lor cu curentul de aer.

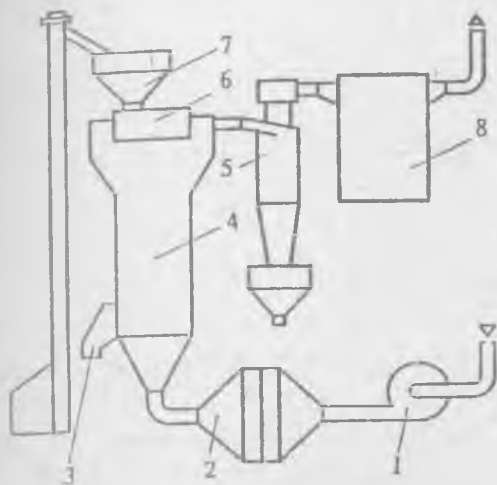


Fig. 131. Schema uscătoriei-granulator SMK. Lămurire în text

Aerul prelucrat prin ciclon (5) și filtru (8) se filtrează și nimerește în atmosferă. Uscarea prealabilă a granulelor prin suspendare în aer în camera de uscare sporește rezistența lor mecanică la frecare, de asemenea permite a folosi mai econom agentul de căldură.

Productivitatea uscătoriei-granulator – 75–100 kg/oră. Dimensiunile granulelor 0,5–2 mm. Durata procesului de uscare 10–15 min. Temperatura aerului la intrare 130–140°C, la ieșire 50–55°C.

Procesul de uscare se caracterizează printr-o uniformitate sporită.

Uniformizarea granulelor. Granulele nu pot fi folosite pentru comprimare după uscare, deoarece materialul nu este uniform, întâlnindu-se granule aglomerate și particule mici de pulberi. Excesul de pulbere de asemenea determină un dozaj neuniform, iar comprimatele rezultate sînt nerezistente. Cu toate acestea, o cantitate mică de pulbere poate fi utilă, deoarece prin aceasta se asigură o umplere mai uniformă a matriței, pulberea ocupînd spațiile dintre granule. În general, cantitatea de pulbere nu trebuie să depășească 20%, în această cantitate intrînd și dezagregantul și lubrifianțul, adăugați granulatului. Eliminarea excesului de pulbere și obținerea granulelor de mărime uniformă se face trecînd materialul prin site. Forma și consistența granulelor au o importanță deosebită asupra calității comprimatelor. Granulele de formă sferică dau comprimate care corespund mai bine în ceea ce

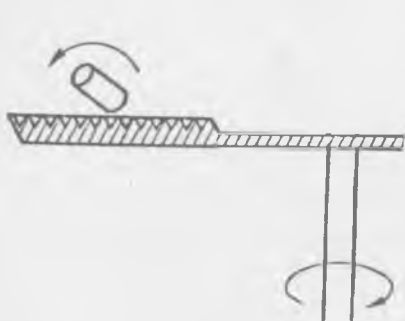


Fig. 132. Mișcarea granulelor pe placă marmerizerului

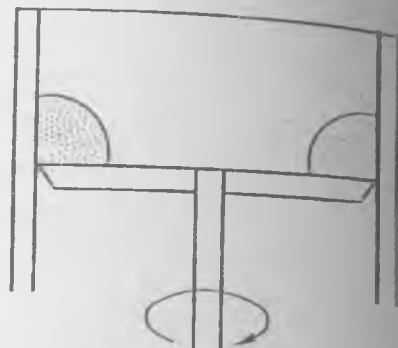


Fig. 133. Schema marmerizerului în secțiune

privește duritatea, rezistența și dezagregarea. Consistența granulelor trebuie să fie suficient de mare pentru a rezista fără să se sfărâme la amestecare, dar nu trebuie să fie prea mare, deoarece în cazul granulelor dure mașina de comprimat este supusă la eforturi excesive.

Sferonizarea granulelor se face cu ajutorul marmerizerului, una din construcțiile cărui este prezentată în fig. 132 și 133.

Cu ajutorul marmerizerelor granulele se șlefuiască în formă sferică.

Aparatul prezintă un cilindru vertical fix, deschis în partea de sus și are pereții netezi. Înăuntrul cilindrului la baza lui se rotește o placă cu zimți cu viteza de 400–600 rot/min., suprafața căreia are proeminențe de 2–4 mm. Granulele de formă cilindrică, obținute prin presare pe cale umedă, nimeresc în marmerizer. Ele se desfac în particule cu lungimea egală cu diametrul granulelor și se șlefuiască sub acțiunea forțelor centripete și de frecare pînă la o formă sferică.

Timpul sferonizării durează 2 min., iar randamentul atinge pînă la 20 000 kg/oră.

Pentru preîntîmpinarea aderării granulelor una cu alta în marmerizer se adaugă celuloză microcristalină fin dispersată, amidon sau talc.

Procedee speciale de granulare. În afara metodelor de granulare devenite clasice există metode și aparate moderne care realizează în același aparat umectarea pulberii, formarea și uscarea granulelor.

Granularea și uscarea cu ajutorul patului fluidizat. Principiul patului fluidizat constă în suspendarea particulelor cu ajutorul unui curent de aer ascendent, cînd stratul de pulbere solidă capătă aspectul unui fluid în fierbere.

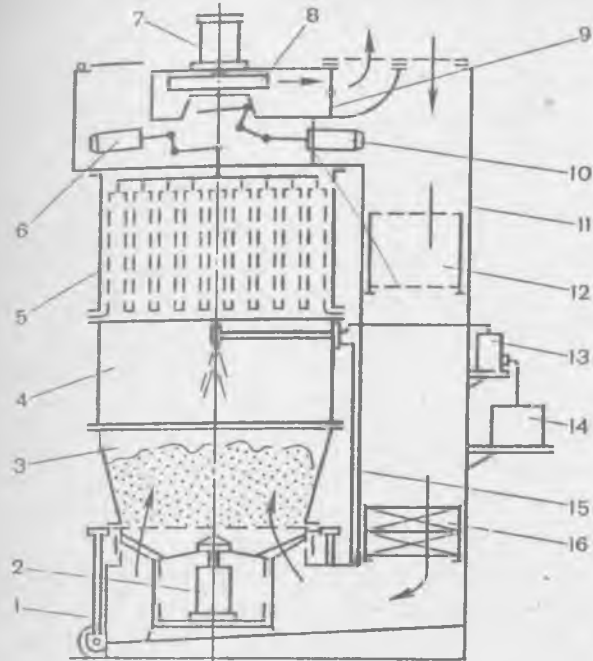


Fig. 134. Principiul de lucru al aparatului SG-30 pentru granularea amestecurilor înainte de comprimare. Lămurire în text

După ce se obține suspendarea pulberii, se introduce lichidul de granulare. Există mai multe procedee de granulare continuă în strat fluidizat. Pentru granulare prin suspendare în aer se folosesc uscătoriile-granulatoare de tipul SG-30 (fig. 134), care au fost construite inițial pentru uscarea pulberilor și granulelor. Aparatul este constituit dintr-o cuvă de amestecare (3), care are în partea inferioară o sită, prin care poate trece curentul de aer destinat să producă agitarea și să mențină în suspensie particulele pulberii de granulat. Această cuvă este montată pe roți pentru a putea fi deplasată, încărcată și descărcată ușor. În interiorul aparatului se găsește conul pe care este montată duza de pulverizare a lichidului de granulare.

La partea superioară se găsește montat un filtru (5) fixat pe un suport (6). Recipientul (14) conține soluția de granulare, care cu ajutorul pompei (13) este transmisă la duza de pulverizare. La partea superioară se găsește un ventilator (8) pentru aspirarea aerului pus în funcțiune cu ajutorul motorului electric (7).

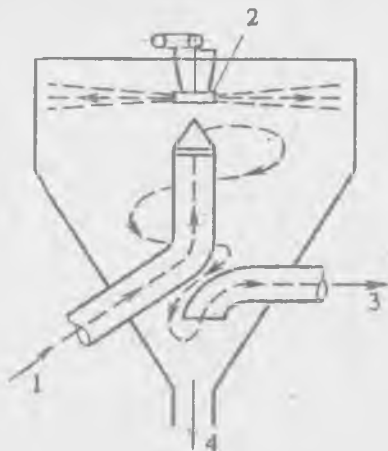


Fig. 135. Schema uscătoriei prin nebulizare: 1 — ștuț pentru alimentarea cu aer cald; 2 — duză de nebulizare; 3 — ștuț pentru evacuarea aerului și a pudrei; 4 — evacuarea produsului finit

cantitatea de lichid de granulare, temperatura, poziția dispozitivului de nebulizare.

Granularea în cazanul de drajefiat. Se înfăptuiește în felul următor: substanțele medicamentoase, diluanții și substanțele dezagregante se încarcă în cazan din oțel inoxidabil și se amestecă prin rotirea cazanului cu o viteză de 30 tur/min. La sfârșitul amestecării printr-o duză instalată la gura cazanului se pulverizează apa, care, nimerind pe suprafața masei pulverulente, formează prin contactarea cu ea granule mici. Apoi viteza de rotație a cazanului se micșorează lent pînă la 3 tur/min., după ce în el se suflă un jet de aer cald pentru uscarea granulelor. Operația tehnologică se termină prin adăugarea la granulatul uscat de substanțe lubrifiante în pulberi fine.

Granularea prin nebulizare. Producînd granulate prin această metodă (fig. 135), operația tehnologică principală este pulverizarea în uscătorie prin nebulizare a unei suspensii, alcătuită din substanțe auxiliare și liante lipsită de substanțele medicamentoase. Deseori se folosesc prescripții de suspensii de tipul următor: Lactoză 50% greutate. Zaharoză 5–10%. Amidon 10–15%. Aerosil 1%. Apă 23–34%.

După o amestecare riguroasă suspensia obținută se introduce într-o uscătorie prin pulverizare și se transformă în ceață printr-o duză de pulverizare

Curentul de aer trece prin filtru (12), se încălzește în calorifer (16) pînă la o temperatură stabilită și circulă de jos în sus, traversînd cuva în care se găsește pulberea.

După un interval de timp stabilit în mod automat sistemul de pulverizare se deconectează și începe faza de uscare a granulatului. Aparatul funcționează în regim automat. Releul timpului asigură consecutivitatea operațiilor. La sfîrșitul ciclului de granulare se oprește în mod automat ventilatorul și se deconectează rezervorul, iar granulatele se transmit pentru comprimare.

Granulometria și caracteristicile granulelor depind de mai mulți parametri: cantitatea de pulbere în lucru,

care dă posibilitate de a primi picături de dimensiuni necesare. Uscarea are loc prin pulverizarea picăturilor efectuată la temperatura aerului de 225°C. După uscare picăturile suspensiei au forma și consistența granulelor destul de rezistente mecanic de dimensiunile 10–70 μm . Mai departe granulele se amestecă cu substanțe medicamentoase. Înainte de amestecare toate ingredientele, cu excepția granulelor, se cern prin sita cu diametrul 0,25 mm. Curgerea bună și capacitatea de comprimare a granulelor, ca rezultat al uscării prin pulverizare, permite de micșorat cantitatea lubrifianților în comprimate până la 0,5% din masa lor, ce micșorează considerabil timpul dezagregării.

Producerea granulelor prin metoda dată este convenabilă, deoarece permite de a folosi unul și același granulat pentru prepararea diferitelor comprimate. Pentru aceasta este destul de amestecat substanța nouă medicamentoasă cu granulatul finit. Se simplifică de asemenea trecerea de la o concentrație a substanței active la alta.

Adăugarea lubrifianților și a dezagreganților la granulate. Substanțele grase și glisante se adaugă în formă de soluție eterică cu care se pulverizează granulele, fiind în amestec continuu, după ce eterul se volatilizează. Substanțele lubrifiante pulverulente se folosesc pe larg, deoarece cele glisante acționează asupra solubilității și stabilității chimice a comprimatelor. Ele se încorporează prin pudrarea granulelor. După ce s-au adăugat substanțele lubrifiante, dacă este necesar, în granulate se adaugă substanțe dezagregante pentru înlesnirea dezagregării comprimatelor în stomac sau în intestine.

18.9. COMPRIMAREA

Comprimarea este un proces în care un anumit număr de particule solide sînt supuse unor forțe opuse dirijate de la exterior către interior, în urma cărora amestecul își micșorează volumul și se transformă într-un tot compact, care ia forma matriței în care s-a efectuat comprimarea.

Comprimatele se obțin cu ajutorul mașinilor de comprimat, la care piesele principale sînt: o pîlnie sau un distribuitor (buncăr) care alimentează matrița cu materialul de comprimat, o matriță care dă forma și mărimea și două poansoane care exercită presiunea realizînd comprimatul.

Comprimatul trebuie să aibă o anumită rezistență mecanică, să asigure stabilitatea componentelor și să aibă capacitatea de a ceda medicamentul în mod previzibil și reproductibil. Caracteristicile comprimatului depind de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor auxiliare, de operațiile anterioare la care a fost supus materialul și de mașina de comprimat.

Utilizarea forței este necesară în două faze: pentru presarea masei și formarea comprimatului și apoi pentru evacuarea comprimatului din matriță.

Mașini de comprimat. Pentru comprimarea substanțelor medicamentoase, după cum s-a menționat mai sus, se folosesc mașini de comprimat cu excentric și rotative.

Dispozitivul de presare al mașinilor de comprimat. Prin dispozitiv de presare al mașinilor de comprimat se subînțelege un complex, alcătuit din două poansoane și matriță.

Matrița. Matrița prezintă un disc metallic, în care sînt sfredelite niște orificii cilindrice cu diametrul de 3–25 mm. Diametrul orificiului este egal cu diametrul comprimatului. Matrițele de cele mai multe ori se fac rotunde și se introduc în găurile corespunzătoare ale plăcii mesei. Cu scopul măririi randamentului matrițele pot fi cu două ori trei cuiburi.

Poansoanele – niște cilindri din oțel cromat. Diametrul lor este puțin mai mic decît al canalului matriței, pentru ca ei să se poată deplasa în ele. Suprafețele de presare ale poansoanelor pot fi plate sau cu adîncituri convexe, netede sau cu șanț de rupere ori cu înscrisuri. Poansoanele se deosebesc prin metoda de unire a cursorului: ele pot fi întregi sau strînse în ansamblu (fig. 136).

În varianta completă poansonul este confecționat împreună cu cursorul. Metodele de cuplare a poansoanelor cu cursorul, la mașinile diferitelor firme, se deosebesc.

Poansonul întreg este mai simplu pentru confecționare, însă este mai costisitor în exploatare, deoarece durata funcționării lui este cu mult mai redusă decît a cursorului, și la uzarea poansonului sau la frîngerea lui se aruncă și cursorul. Setul unui dispozitiv de presare a mașinii contemporane rotative cu multe poziții costă circa 20% din prețul mașinii întregi.

Pentru confecționarea dispozitivului de presare la mașinile rotative se folosește oțelul de marca X12M, care conține molibden, redîndu-i astfel o rezistență mare la uzare.

Mașini de comprimat cu excentric. Sînt constituite din două poansoane – unul inferior și altul superior, o matriță care are cavitatea în centrul său și un distribuitor. Forma comprimatului depinde de suprafețele celor două poansoane și suprafața laterală a orificiului matriței. Grosimea comprimatului depinde de capacitatea camerei matriței, de presiunea exercitată și de tipul de granulat. Cu alte cuvinte, înălțimea comprimatului este egală cu distanța la care se vor găsi cele două poansoane la sfîrșitul comprimării. Matrița este montată pe o placă orizontală și rămîne totdeauna fixă, în timp ce poziția celor două poansoane poate fi modificată cu ajutorul unor mecanisme. Poan-

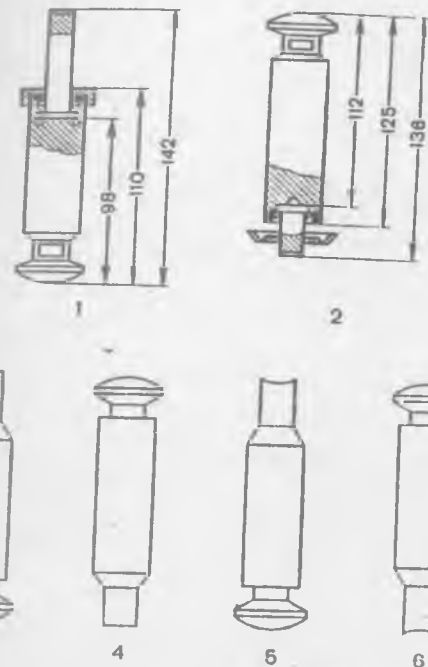


Fig. 136. Poansoane pentru mașini KTM: 1 – inferior; 2 – superior; 3, 4 – cu suprafața plată; 5, 6 – cu suprafața convexă

sonul superior se reglează ținînd seamă de poziția sa cea mai de jos pe care o are cînd se găsește în matriță și care determină presiunea exercitată, grosimea și duritatea comprimatului. Acesta pătrunde la intervale regulate în orificiul matriței și presează materialul. Poansonul inferior se află întotdeauna în orificiul matriței și se reglează în funcție de poziția sa cea mai coborîtă. Modificarea poziției inferioare determină capacitatea matriței și deci volumul de granulat. În poziția sa cea mai de sus, poansonul inferior trebuie să se afle cu cîteva zecimi de milimetru sub nivelul suprafeței matriței pentru a permite alunecarea dispozitivului de umplere și expulzarea comprimatului.

Distribuitorul (pîlnia sau papucul de alimentare) are rolul de a aduce materialul de comprimat deasupra orificiului matriței și de a efectua umplerea printr-o mișcare de du-te-vino.

Realizarea comprimatului la toate tipurile de mașini este făcută în trei faze succesive: umplerea matriței cu material, comprimarea propriu-zisă și expulzarea comprimatului obținut.

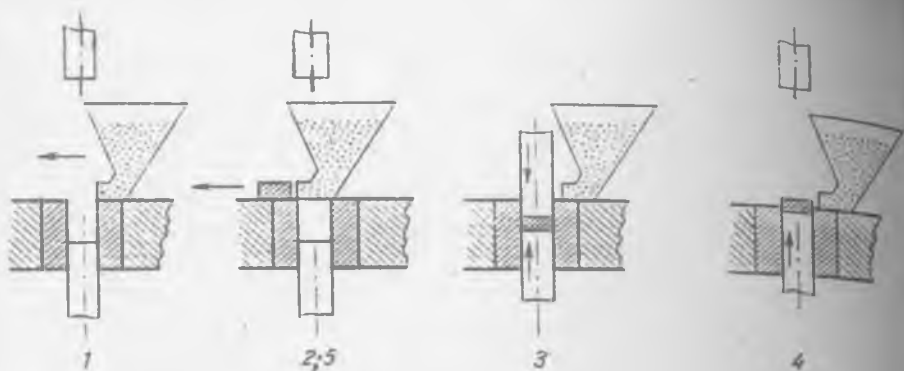


Fig. 137. Schema procesului comprimării la mașinile cu excentric: 1 – poziția inițială de comprimare; 2 – umplerea matriței cu granulate; 3 – presarea granulatelor; 4 – operația evacuării comprimatului; 5 – operația de culegere a comprimatelor (se face în ansamblu cu umplerea matriței)

La mașinile de comprimat cu excentric comprimarea este realizată în 6 timpi (fig. 137):

I – distribuitorul (1) construit dintr-un recipient în formă de pîlnie prevăzut cu o talpă, alunecă înainte și se oprește deasupra matriței (2) pe care o umple cu material; în acest moment poansonul inferior (4) se găsește în poziția cea mai joasă a cursei sale, iar poansonul superior (3) se găsește în poziția cea mai de sus. Matrița se găsește montată în placa matriței (5) care, la rîndul ei, se sprijină pe un soclu. Umplerea camerei matriței se face datorită unui șoc;

II – distribuitorul se retrage și talpa acestuia netezește materialul, dînd la o parte surplusul;

III – poansonul superior acționat de o roată cu excentric coboară și intră în matriță exercitînd presiunea asupra materialului pe care îl comprimă. Această mișcare se face concomitent cu retragerea pîlniei;

IV – după comprimare poansonul superior se ridică;

V – poansonul inferior ridică comprimatul pînă la suprafața matriței;

VI – distribuitorul revine în poziția inițială și prin mișcare de înaintare împinge comprimatul într-un jgheab de descărcare, de unde este cules într-un recipient.

Mașinile cu excentric sînt acționate de un motor care este legat cu o curea de transmisie de arborele mașinii. Pentru a mări randamentul, matrița este dotată cu două sau mai multe orificii (lăcașuri de umplere). În funcție de ori-

ficile matriței se lucrează cu poansoane multiple corespunzătoare (duble, triple etc.). Numărul de poansoane cu care poate lucra mașina depinde de diametrul comprimatei. La folosirea de poansoane multiple este necesar să se lucreze cu viteză mai redusă pentru a evita aglomerarea și ruperea comprimatei o dată cu expulzarea. Dacă se folosesc poansoane multiple, randamentul crește. Presiunea mașinii poate varia între 30–150 kN/m².

Unele mașini sînt prevăzute cu sisteme pentru lubrifierea matriței. La aceste tipuri de mașini presiunea este exercitată concomitent de cele două poansoane pe ambele fețe ale comprimatului, tabletele rezultînd cu o structură mai uniformă. La modele perfecționate comprimarea se face treptat, avînd mai întîi loc o precomprimare, ceea ce duce la îndepărtarea aerului înglobat în granulă.

Acționarea presiunii și de poansonul inferior este avantajoasă, deoarece poziția comprimatului după presare va fi mai sus în matriță, ceea ce scurtează drumul de evacuare, reducîndu-se frecarea și putîndu-se diminua adaosul de lubrifiant.

Mașinile de comprimat cu excentric sînt supuse unei solicitări vibratorii puternice și trebuie să aibă o construcție mecanică solidă. Poansoanele și matrițele trebuie să fie deosebit de rezistente pentru a rezista solicitărilor. Din cauza șocului, mașinile cu excentric lucrează cu zgomot mare, în schimb straturile superioare ale comprimatului sînt mai dure.

Mașinile de comprimat cu excentric automate sînt folosite în producția industrială mică sau medie avînd randamente moderate. Cele cu un singur poanson fabrică 1500–6000 comprimate pe oră. La ele se obțin comprimate de forme speciale, pătrate, triunghiulare, rombice sau comprimate construite din materiale abrazive.

Mașini de tip mixt. Construcția mașinilor de tip mixt este asemănătoare cu construcția mașinilor cu excentric cu deosebirea că pîlnia este fixă, granulatele fiind introduse în matriță datorită unui papuc cu deschidere largă atașat la pîlnie. Această piesă este denumită și cioc sau sabot.

Avantajul acestor mașini este obținerea de comprimate mai omogene și mai exacte, deoarece pîlnia este fixă și nu se produce stratificarea sau sfărîmarea materialului în timpul lucrului.

Mașini de comprimat rotative. La mașinile rotative pîlnia de alimentare este fixă, iar poansoanele și matrițele sînt fixate pe un tambur rotativ, a cărui mișcare este concomitentă cu o mișcare ascendentă și una descendentă a poansoanelor. Ambele poansoane sînt active și exercită o presiune gradată și lentă asupra granulatelor, ceea ce evită includerea de aer în comprimat și

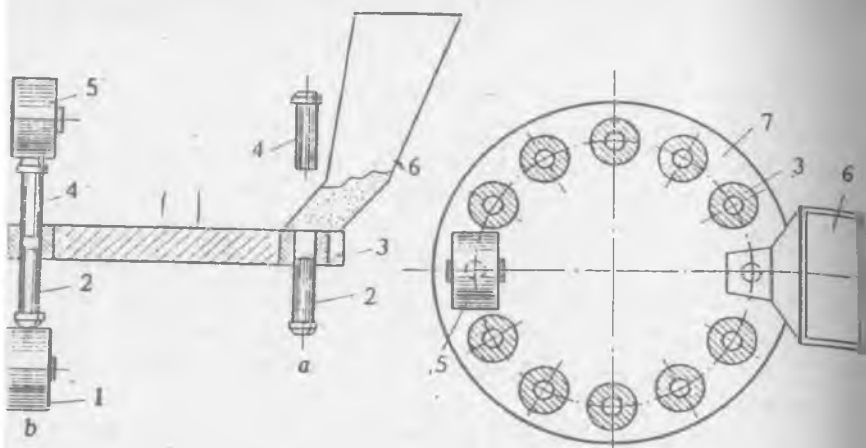


Fig. 138. Schema unui ciclu de comprimare la mașinile de comprimat RTM-12: I – aspect lateral; II – aspect vertical. Lămurire în text

duce la comprimate cu structură uniformă. După obținerea comprimatelor acesta este ridicat de poansonul inferior și împins de un braț oblic lateral în asul de culegere.

În fig. 138 este redată schema unui ciclu de comprimare la mașina de comprimat RTM-12, iar în fig. 139 schema funcționării mașinilor de comprimat rotative.

Să urmărim mișcarea unei matrițe aflate sub pîlnie.

I. Poansonul inferior (2) s-a lansat în jos la nivelul stabilit. Cel superior (4) în momentul dat se află în poziția cea mai superioară, deoarece orificiul matriței (3) a revenit sub pîlnie (6) – operația încărcării.

II. Îndată ce matrița (cu orificiul încărcat) a trecut pîlnia, rotindu-se concomitent cu discul matrițelor (7), începe mișcarea concomitentă a poansoanelor superior și inferior prin curba fixă a lor. Poansoanele nimeresc sub rolele de presiune (1, 5) și comprimă materialul, obținându-se comprimatul (presa-rea comprimatului).

III. Poansonul superior se ridică din nou și se desprinde de comprimat. Poansonul inferior este ridicat cu ajutorul șinei de ridicare și împinge în sus comprimatul finit care este împins de către un cuțit și cade de pe discul matriței într-un recipient de colectare prin alunecare de pe jgheab.

O astfel de mișcare concomitentă o desăvîrșesc toate dispozitivele de preparare (matrița și perechea sa de poansoane). Pentru a asigura poansoanelor

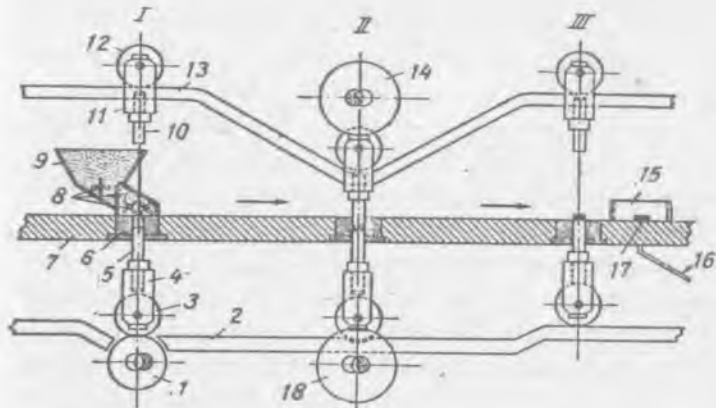


Fig. 139. Schema mișcării poansoanelor la mașina rotativă cu multe matrițe: 1, 3, 14, 18 — role (glisiere); 2 — șablonul inferior; 4 — cursorul inferior; 5 — poansonul inferior; 6 — matrița; 7 — discul matrițelor; 8 — malaxoare; 9 — pîlnia (buncărul); 10 — poansonul superior; 11 — cursor; 12 — rolă; 13 — șablonul fix al poansoanelor superioare; 15 — cuțit pentru înlăturarea comprimatelor; 16 — colector; 17 — comprimate.

mișcarea necesară, ele sînt înzestrate cu glisiere speciale care se mișcă pe șablonul (curba) superior și cel inferior.

În cazul mașinilor de comprimat cu două stadii de comprimare, se prevede numai jumătate de rotație (o semirotație) a discului matriței pentru un singur proces de lucru; la cea de a doua semirotație are loc un alt proces de lucru în aceeași ordine (umplere, comprimare, expulzare).

Poansoanele nu sînt fixate pe pistoane ca la mașinile de comprimat excentrice, ci stau libere. Mișcările sînt dirijate de șine de oțel care conduc forțat poansoanele.

Absența șocului face ca uzura pieselor să fie mai mică. Un inconvenient îl prezintă schimbarea garniturii de poansoane și matrițe și punerea la punct a mașinii, operație greoaie care necesită cîteva ore. Mașinile de comprimat rotative au o viteză de funcționare de 5–20 tur/min. Forța maximă cu care acționează aceste mașini este de 50–100 kN/m². Comprimatele obținute sînt cu o structură uniformă datorită umplerii mai omogene a matriței și a presiunii exercitate simultan pe ambele fețe. Productivitatea depinde de numărul de poansoane folosit și de numărul posturilor de umplere. Unele modele au o productivitate foarte ridicată, deoarece sînt construite cu 2–3 stații de alimentare și comprimare, cînd randamentul este practic dublat sau triplat. Mașinile de comprimat rotative se folosesc pentru producția masivă, ele pot realiza 12 000–200 000 de comprimate pe oră.

Exploatarea mașinilor de comprimat și a dispozitivelor de presare. Pentru a obține comprimate corespunzătoare este necesar ca poansoanele să aibă suprafețe perfect lucioase, ceea ce se realizează prin cromarea părților active terminale ale poansoanelor. Poansoanele foarte lucioase se folosesc și pentru produsele care au tendința de lipire. Se practică de asemenea siliconizarea poansoanelor, iar pentru anumite cazuri speciale, folosirea unor poansoane de teflon (material plastic foarte dur) care nu permite aderarea granulatului.

Matrițele trebuie să fie perfecte, riguros cilindrice și foarte bine lustruite. Calibrarea poansoanelor și a matrițelor trebuie să ducă la o ajustare perfectă a dimensiunilor. Spațiul dintre poanson și matriță este în mod obișnuit de 0,01 mm. Când ultimul este mai mare, se poate produce o aglomerare de pulberi în spațiul liber.

Poansoanele și matrițele sînt componentele cele mai delicate ale mașinii de comprimat. De calitatea lor și de montarea corespunzătoare depinde buna funcționare a mașinii.

După montarea poansoanelor și matriței se controlează punerea la punct a mașinii, imprimîndu-i-se o mișcare cu mîna. Se fac încercări umplîndu-se perfect matrița și acționînd mașina cu volanul de mîna, după care se controlează rezistența comprimatului și în funcție de aceasta se ajustează presiunea. Se prepară un număr de comprimate acționînd mașina manual și se controlează greutatea și duritatea lor, apoi se acționează mașina mecanic și se verifică primele comprimate obținute. Dacă acestea corespund, operația de comprimare poate începe.

Cadența de funcționare a mașinii este reprezentată de numărul de comprimări pe minut. Ea este un factor important de care trebuie să se țină seama. Mărirea vitezei de lucru atrage după sine dificultăți importante în ceea ce privește uniformitatea comprimatului și uzajul mașinii.

O atenție deosebită trebuie acordată funcționării mașinii. Pîlnia trebuie controlată pentru ca să conțină o încărcătură potrivită de material. Se constată o modificare a proprietății comprimatelor dacă încărcarea pîlniei este mică. Pentru asigurarea uniformității produselor se recomandă controlul comprimărilor la intervale regulate de 15–30 minute în ceea ce privește greutatea, duritatea și dezagregarea.

După terminarea unei șarje sau a zilei de lucru mașina se curăță cu atenție.

Inconveniente în procesul de comprimare. În timpul lucrului, datorită unor factori tehnici sau tehnologici, pot surveni o serie de dificultăți care au drept consecință obținerea unor comprimate necorespunzătoare sau diminuarea randamentului obișnuit.

Sursele care pot provoca astfel de inconveniente sînt de două feluri: unele depind de materialul de comprimat, iar altele sînt determinate de modul de funcționare a mașinii. Cunoașterea cazurilor care provoacă dificultăți este de mare însemnătate pentru a interveni la timp spre înlăturarea lor. Pornind de la modul de manifestare a acestor dificultăți, se examinează cauzele care le-au produs și se iau măsuri de remediere.

Dintre cele mai importante dificultăți de lucru se pot cita: mersul necorespunzător al mașinii, aderarea materialului de comprimat de poansonane, desfacerea comprimatului în straturi, rezistența insuficientă a comprimatului, dezagregarea necorespunzătoare, variații în greutate.

Împiedicarea funcționării libere a poansonului duce la înțepenirea mașinii care se numește gripare. Griparea mașinii poate să ducă la deteriorarea mecanismelor ei. Este inconvenientul care poate avea urmări din cele mai grave și de aceea, cînd apar zgomote neobișnuite, mașina se deconectează.

Înțepenirea mașinii poate surveni din cauze mecanice sau datorită unui granulat necorespunzător.

Aderarea materialului de suprafețele de presare ale poansonului superior duce la obținerea unor comprimate cu suprafața rugoasă sau face chiar imposibilă operația de comprimare. Este posibilă apariția simultană a aderării de matriță și de suprafața de presare a poansonului. Cînd aderarea se observă numai pe suprafața de presare a poansonului și nu pe peretele matriței, defecțiunea se datorește de obicei granulatului.

O umiditate accentuată a materialului provoacă totdeauna lipirea.

O altă cauză a lipirii materialului este coeziunea prea mică a materialului.

O sursă de dificultăți este efectul de lubrifiere insuficient care se explică prin folosirea unei cantități prea mici de lubrifiant sau prin folosirea unui lubrifiant neadecvat.

Variațiile de greutate depind de granulat și pot fi generate de următoarele cauze: mărimea neuniformă a granulelor, umiditatea ridicată, proporția prea mică de agent de reglare a curgerii.

18.10. INFORMAȚII GENERALE DESPRE NOMENCLATURA MODERNĂ A DIFERITELOR COMPRIMATE ȘI PARTICULARITĂȚILE TEHNOLOGIEI UNOR GRUPE APARTE

În prezent industria livrează o cantitate numeroasă de prescripții de comprimate. De exemplu, FS X propune o listă mai mare de 150 de numiri de comprimate produse numai dintr-o substanță activă. Numărul comprimatelor compuse din două, trei și mai multe substanțe active este și mai mare.

FS XI include 163 monografii particulare pentru comprimate, celelalte sînt reglementate de altă documentație tehnică de normare.

Toate prescripțiile comprimatelor, în primul rînd, pot fi împărțite în două grupe principale: 1) substanțe comprimate direct; 2) substanțe comprimate după granulare.

Substanțele comprimate direct. Densitatea relativă a substanțelor medicamentoase, comprimate fără granulara preliminară, este relativ mică. Cum s-a menționat, condiția principală pentru comprimarea directă este prezența la pulberea substanței medicamentoase sau a complexului substanțelor medicamentoase a unor caracteristici tehnologice optime (date cristalografice, curgere, comprimare etc.).

Astfel de caracteristici posedă natriul și kaliul bromid, natriul și kaliul clorid, kaliul iodid, acidul acetilsalicilic, bromcamforul, hexametilentetramina, Na-PASK-ul și altele.

Preparatele sus-menționate în dozele prescrise de FS XI se comprimă direct, fără adjuvanți. Este suficient ca produsele inițiale să fie uscate și cernute pentru înlăturarea impurităților.

Pentru stabilizarea kaliului iodid se adaugă 1% kaliu carbonat. Pentru presarea directă a bromcamforului, hexametilentetraminei și Na-PASK-ului se cere adăugarea dezagreganților și a lubrifianților.

Dacă în calitate de diluanți se folosesc substanțe ușor comprimate ca atare, atunci comprimarea directă o permit unele substanțe toxice și cu acțiune puternică. Așa, de exemplu, se presează comprimatele de pantocidă (0,0082/0,12^{*}) și furacilină (0,02/0,8), unde în calitate de diluant se folosește natriul clorid. Această metodă de comprimare directă se folosește la substanțele medicamentoase în doze mici, bunăoară, rezerpina (0,0001 g), care mai înainte se granula împreună cu diluantul și gelul de amidon. Pentru alcaloizi un diluant apt este amestecul de glucoză și amidon, presați cu lubrifianțul calciu stearat.

Direct poate fi comprimat și dimedrolul (0,05/0,1), folosind amestecul de zahăr de sfeclă, amidon și talc cu acid stearic, precum și cafeina și benzoatul de natriu (0,1/0,2) adăugînd conform prescripției o cantitate relativ mică de amestec de lactoză, talc și calciu stearat. Astfel comprimatele se obțin cu o masă mai mică decît după granulare.

* Aici și mai departe prima cifră indică masa substanței după prescripție, a doua — masa comprimatului cu substanțe auxiliare.

Metoda comprimării directe a început să se folosească și pentru comprimarea amestecurilor compuse. Bunăoară, astfel se comprimă amestecul de amidon, dioxid de magneziu și analgină ($0,25+0,25/0,6$), adăugînd o cantitate neînsemnată de amestec de amidon, zahăr, natriu clorid, magneziu carbonat, talc și acid stearic. Comprimarele nu se dextrinizează în tot termenul valabil.

Caracterele granulometrice ale materialului de comprimat exercită o influență apreciabilă asupra posibilității de comprimare directă a pulberilor substanțelor active.

Tendința materialului de a se deforma și de a se rupe, dînd naștere la noi suprafețe de contact, este un factor major.

În unele cazuri, cînd pulberea de substanță activă nu se pretează pentru a fi supusă comprimării ca atare, este utilă asocierea unui aglutinant solid, care acționează tocmai prin formarea unor noi suprafețe datorită comprimării. Obținerea unor comprimate corespunzătoare depinde în acest caz de unele proprietăți ale substanțelor respective cum ar fi sistemul de cristalizare, dimensiunea particulelor și densitatea. În general, substanțele care cristalizează în sistemul cubic se pretează mai bine la comprimarea directă. La fel cristalele de formă paralelipipedică sau cele care conțin fețe plane sînt mai ușor de comprimat decît particulele de formă apropiată de cea sferică. Apa de cristalizare din moleculă favorizează adezivitatea dintre particule acționînd ca un fel de liant. Apa de cristalizare sau de incluziune favorizează repartiția forțelor de presiune exercitată asupra masei de pulbere care se comprimă. De aceea este contraindicată uscarea substanțelor cu apă de cristalizare, cînd se folosește comprimarea directă. Densitatea aparentă a materialului, care depinde de caracterele granulometrice, constituie un factor care poate indica asupra comportării substanțelor la comprimare. În special contează neregularitățile suprafețelor particulelor care determină o densitate aparentă mai mică. În majoritatea cazurilor, pulberile cu densitate aparentă mare sînt dificile de comprimat. În cazul natriului clorid o densitate aparentă peste 1 este nefavorabilă pentru aplicarea comprimării directe.

Un rol important îl are structura materialului de comprimat. Substanțele cu caractere plastice sînt deformate ireversibil prin presare. Această deformare plastică, care este utilă, dacă se presează la presiuni relativ mici, determină creșterea suprafețelor și favorizează comprimarea.

Pentru realizarea forței de adeziune la pulberile negranulate este necesară o anumită presiune mai mică sau mai mare, în dependență de caracteristicile substanței. În plus, substanțele de comprimat trebuie să aibă particule de o anumită mărime ($0,5-1,5$ mm). Particulele prea fine se comprimă mult

mai greu, deoarece din cauza aerului absorbit este necesară o forță prea mare pe care mașinile de comprimat nu o pot dezvolta. O altă dificultate este curgerea dificilă a materialului și umplerea neuniformă a matriței.

În afară de preparatele descrise mai sus, o altă serie de substanțe, care pot fi presate direct, sînt acidul acetilsalicilic, antipirina, amidopirina, diuretina etc. La aceste preparate se adaugă în prealabil anumite cantități de substanțe auxiliare.

Cercetarea și punerea la punct a unor substanțe inerte, care se comprimă fără dificultăți, a permis extinderea comprimării directe. Aceste substanțe sînt: lactoza anhidră, calciul fosfat, sorbitolul, manitolul și celuloza microcristalină.

Substanțe comprimate după granulare. Majoritatea substanțelor medicamentoase se comprimă după granularea umedă. În dependență de lichidul aglutinant, comprimatele se clasifică în grupe, ce se deosebesc prin particularitățile tehnologice.

Umectarea cu apă. Se folosește la substanțele hidrofili, care se umectează moderat, granulează, granulele se usucă pînă la optim, se trec prin site și se comprimă, pudrînd amestecul cu amidon, talc și calciu stearat. Astfel se obțin, bunăoară, comprimatele de glucoză (0,5/0,6; 1,0/1,2) și calciu gluconat (0,5/0,53). Alte substanțe cer asocieri de substanțe auxiliare diferite. De exemplu, cu ajutorul diluanților hidrofili se comprimă morfina hidrocloridă (0,01/0,3), unde se adaugă 0,25 zahăr. Masa obținută se umectează moderat și se granulează. Granulatul se pudrează cu lubrifianti în cantități optime.

Umectarea cu etanol. Umectînd cu etanol de 90%, are loc granularea fitinei (0,25/0,275). La comprimatele ce conțin extract de beladonă și natriu hidrocarbonat (0,015 + 0,25/0,28) sau hexametilentetramină (0,015 + 0,25/0,32) lichidul aglutinant este extractul diluat cu un amestec din părți echivalente de etanol și apă.

În comprimatele de pentalgină (analgină 0,3 g, amidopirină 0,3 g, cofeină și natriu benzoat 0,05 g, codeină 0,015 g și fenobarbital 0,01 g) toți componenții, în afară de codeină, se amestecă riguros cu amidon și talc. Apoi la amestecul obținut se adaugă codeină în soluția alcoolică. Amestecul umectat se usucă la 35–40°C, se granulează, se pudrează cu calciu stearat și se presează. Comprimatele de aeronă (scopolamină camforată 0,0001 + hiosciamină camforată 0,0004 + zahăr 0,08/0,1) se prepară cu diluanți. Pentru aceasta 0,04 părți de scopolamină camforată și 0,16 părți de hiosciamină camforată se dizolvă în 4 părți de etanol. Cu soluția alcaloizilor se umectează 33 părți de zahăr și

se granulează. Granulatul se usucă la 40–50°C, se adaugă 4 părți de amidon, 3 părți de talc și se comprimă.

Cu diluanți se comprimă de asemenea substituenții sintetici ai hormonilor. Bunăoară, comprimatele de metiltestosteronă (0,005/0,1) se triturează cu amestecul de zahăr lactic și de sfeclă. Amestecul se granulează cu etanol de 30%. Granulatele uscate se pudrează cu acid stearic 1%.

Pentru prepararea comprimatelor de sublimat coroziv (0,5/1,0; 1,0/2,0) se amestecă mercurul diclorid cu o cantitate echivalentă de natriu clorid, după ce amestecul se umectează cu soluția alcoolică de eozină 1%.

Umectarea cu gel de amidon. Majoritatea comprimatelor se obțin prin intermediul gelului de amidon. Fără diluanți se prepară, bunăoară, comprimate de amidopirină (0,25/0,3). Amidopirina și amidonul uscat se amestecă și se umectează cu mucilagiu de amidon de 5%. Masa se usucă la temperatura 50°C timp de 10–12 ore. Se granulează, se pudrează cu amidon, talc și acid stearic, apoi se comprimă.

Comprimate de cărbune activat (0,25/0,3; 0,5/0,6): cărbunele activat se amestecă cu 12 părți amidon și 5 părți zahăr, după ce se umectează cu mucilagiu de amidon și se granulează. Adăugarea la granulate a amidonului și a zahărului sporește rezistența și înlesnește dezagregarea comprimatelor. *Comprimate de chinină hidrocloridă* (0,25/0,3; 0,5/0,6): chinina se usucă la 50°C, se mărunțește, se amestecă cu amidon luat în cantitate echivalentă pierderii umidității la uscare, după ce se umectează cu mucilagiu de amidon, se usucă la 60°C, se trec prin granulator, se pudrează cu amestec de amidon, talc, calciu stearat și se comprimă. *Comprimatele de streptocidă* (0,3/0,33; 0,5/0,55) se prepară analogic, însă pudrarea se face cu amestec de amidon și talc.

Cu diluanți se comprimă toate substanțele sau asocierile lor prescrise în doze mici. Bunăoară, în comprimatele de dimedrol (0,05/0,15; 0,1/0,2) în calitate de diluant servește zahărul lactic în amestec cu amidonul bine uscat (umiditate 2%). După umectarea cu mucilagiu de amidon se granulează și în procesul comprimării se pudrează cu amestec de amidon, talc și calciu stearat.

Umectarea cu sirop și gel. Cu scopul măririi forțelor aglutinante într-un sir de prescripții gelul de amidon se asociază cu sirop de zahăr. Aceasta se cere, bunăoară, la prepararea comprimatelor de natriu hidrocarbonat (0,3/0,36; 0,5/0,6).

Granularea natriului salicilat (0,25/0,36) se face de două ori. Mai întâi se umectează cu etanol de 96%, apoi granulatul uscat se umectează cu sirop de zahăr și mucilagiu de amidon.

Umectarea cu soluție de gelatină. Se folosește pentru aglutinarea maselor greu liante așa, bunăoară, ca sulfadimezina (0,25/0,3; 0,5/0,6). Sulfadimezina

se comprimă mai greu decît toate celelalte sulfanilamide. Preparatul se amestecă cu amidonul bine uscat (umiditate 3%) și se umețează cu soluție de gelatină 2,5%. Pentru pudrarea granulatului se folosește amestecul de amidon acid stearic, calciu stearat și talc.

Cu gelatină se comprimă hexamidina (0,125/0,2; 0,25/0,4), oxafenamidina (0,25/0,3; 0,5/0,6) și multe alte preparate.

Comprimate de uz special. *Comprimate orale.* În afara comprimatelor obișnuite administrate peroral, se folosesc și alte tipuri de comprimate cu administrare diferită: vaginale, efervescente etc.

Comprimatele orale sînt administrate astfel încît să se dezagregheze sau să se dizolve în contact cu mucoasa bucală. Denumirea de comprimate orale le deosebește de comprimatele perorale care se administrează prin înghițiri și pun în libertate substanțele active în stomac sau intestin. Comprimatele care cedează substanța la nivelul mucoaselor bucale sînt: bucale sau pentru supt și de mestecat.

Comprimatele bucale sînt destinate să se dizolve lent în gură în contact cu secreția salivară. Substanțele medicamentoase conținute au în general o acțiune locală, dar pot determina și o acțiune generală. De obicei, comprimatele bucale dezvoltă o acțiune locală în gură și la nivelul căilor respiratorii superioare.

Afecțiunile sau infecțiile locale pot fi tratate cu astfel de comprimate care conțin antiseptice, dezinfectanți, antibiotice, anestezice locale, vitamine, emoliente, antiinflamatoare etc. Acțiunea generală a substanțelor active din atare comprimate este posibilă dacă medicamentele pătrund în sistemul de irigare sanguină al mucoasei bucale unde ajung în circulația generală.

Comprimatele bucale trebuie să aibă o formă adecvată, un gust plăcut și să lase o senzație agreabilă în gură. Sînt plate, subțiri, formă care asigură o suprafață de contact mărită pe mucoasa bucală. Se preferă de asemenea comprimatele cu margini rotunjite pentru a nu provoca iritații, trebuie să aibă un gust plăcut, de aceea conțin îndulcitori și aromatizanți.

În calitate de diluant se folosește cel mai des zahărul, alături de manitol, sorbitol, lactoză. Zahărul duce la comprimate care se dezagregă greu, deoarece este o substanță ușor solubilă. În jurul comprimatului se formează o soluție concentrată, care oprește pătrunderea apei în interior. În plus, zahărul determină creșterea vîscozității salivei, ceea ce permite o cedare treptată a substanțelor medicamentoase.

Pentru a asigura o dizolvare cît mai lentă se folosesc aglutinanți energici cum ar fi guma arabică, tragacantă, gelatina sau metilceluloza și nu se adaugă dezagreganți.

Ca lubrifianti se folosesc ceara, parafina, grăsimi care se adaugă sub formă de soluții eterice peste materialul granulat. Acestea, avînd proprietăți lipo-file, duc de asemenea la o desfacere lentă.

La comprimare se folosește o presiune mare. Comprimatele bucale se sug fără a fi mestecate sau sfărîmate. Se recomandă de asemenea să nu se înghită saliva, deoarece rolul lor este să activeze local.

Comprimate sublinguale. Puse în contact cu mucoasa sublinguală, acest tip de comprimate cedează medicamentul rețelei capilare existente, de unde trece direct în circuitul general fără să mai sufere acțiunea sucului gastric sau a sucurilor intestinale, sau o eventuală degradare hepatică, așa cum se în-tîmplă în cazul unei administrări perorale.

Comprimatele sublinguale introduse sub limbă sau între obraz și gingii, trebuie să se dizolve încet, pentru a putea da o absorbție gradată a medicamen-tului. În general se consideră că un comprimat sublingual corespunzător tre-buie să se dezagrege într-un interval de timp cuprins între 20–60 min. Există și excepții cum este cazul comprimatelor cu nitroglicerină care trebuie să se dizolve cît mai rapid.

Comprimatele sublinguale au formă lenticulară sau plată și suprafața netedă.

Ca substanțe auxiliare, la prepararea acestor comprimate, se folosesc, în general, aceleași substanțe ca și în cazul comprimatelor de supt. Timpul de dezagregare variază în dependență de substanța activă.

Comprimate de mestecat. Acest tip de comprimate a fost preconizat pentru administrarea unor medicamente antiacide cum ar fi, de exemplu, gastrofar-mul. Prin mestecare începe umectarea compușilor de aluminiu și magneziu folosiți de obicei în aceste comprimate și se facilitează dezagregarea. Trecerea sub formă de suspensie antiacidă prin mucoasa esofagului și apoi în stomac calmează mai rapid arsurile sau durerile. Alte comprimate de mestecat au fost introduse pentru a ușura administrarea unor medicamente copiilor sau persoa-nelor care manifestă dificultăți de înghițire. În plus, comprimatele de mestecat pot fi mai mari decît comprimatele perorale.

Folosirea pe larg a comprimatelor de mestecat a început după introdu-cerea manitolului ca diluant. Manitolul este dulce, dă o senzație plăcută de răcorire datorită căldurii negative de dizolvare și nu produce senzația "nisi-poasă" comună altor îndulcitori. Manitolul poate fi înlocuit parțial sau total cu lactoză, sorbitol, glucoză, deoarece el este mai costisitor. În afară de îndul-citori, se adaugă și aromatizanți. Ca lianți se adaugă substanțe cu capacitate de aglutinare moderată pentru a nu se ajunge la comprimate prea tari. În gene-ral nu se încorporează aglutinanți, comprimatele fiind sfărîmate cu dinții.

Comprimate vaginale. Comprimatele vaginale sînt destinate a fi introduse în vagin, în scopul tratării unor afecțiuni ginecologice. Se utilizează și denumirea de comprimate ginecologice care se referă atît la comprimatele vaginale propriu-zise, cît și la comprimatele care se dizolvă în apă pentru a obține lichide folosite ca spălături vaginale.

Comprimatele ginecologice au avantaje, deoarece sînt preparate stabile care cedează ușor medicamentele încorporate și au o administrare convenabilă.

Vaginul este supus la diferite infecții cu gonococi, streptococi, colibacili și în special cu *Trichomonas vaginalis*. De asemenea, vaginul poate fi sediul diverselor micoze, *Candida albicans* fiind microorganismul cel mai important în etiologia vulvovaginitelor de origine micotică.

Comprimatele vaginale sînt întrebuițate într-un scop terapeutic local. Ele trebuie să se dizolve într-un volum foarte mic de lichid și să difuzeze, să pătrundă și să umețeze toate vilozitățile mucoasei vaginale.

Pot fi administrate sub formă de comprimate vaginale toate medicamentele care au acțiune locală și combat diferite maladii. Principalele substanțe sînt: antiseptice, antitrichomonazice, antimicotice, contraceptive.

Pe această cale se pot administra și medicamente care, pe lîngă acțiunea locală, se absorb în circuitul sanguin, evitînd bariera hepatică cum sînt produsele hormonale (progesterona, foliculina, testosterona, vitaminele) care au rol important în combaterea afecțiunilor ginecologice. Se recomandă ca administrarea medicamentelor să se facă concomitent cu acidularea mediului vaginal cu ajutorul acizilor lactic, tartric, boric, alginic la care se asociază eventual și estrogenе. Comprimatele ginecologice pot fi de forme variate, cilindri plați sau ușor bombați cu grosimea variabilă, deseori sînt alungite, rotunjite la extremități, efilate la una din extremități sau la ambele, uneori cu extremitatea concavă și alta convexă. Se impune ca forma acestor comprimate să fie deosebită de cea a comprimatelor obișnuite. Aceste comprimate au fețele rotunjite fără muchii pentru a nu produce iritații sau leziuni ale mucoasei.

În dependență de modul de desfacere comprimatele se pot clasifica în cele cu dezagregare obișnuită, cu dezagregare datorită efervescenței sau care se desfac cu producere de spumă.

Tehnica de preparare a comprimatelor ginecologice variază după cum produsele sînt comprimate obișnuite, normale, efervescente sau spumogene.

Lactoza care se adaugă ca diluant se transformă în acid lactic, ceea ce oprește dezvoltarea micozelor vaginale. Alături de lactoză se pot cita ca diluanți: zaharoza, glucoza și galactoza.

Aglutinanții și lubrifiantii sînt în general aceiași care se folosesc la comprimatele obișnuite.

Pentru micșorarea pH-ului comprimatelor se adaugă acizii: adipic, succinic, glicolic, glicerofosforic, citric, ascorbic, glutamic, sorbic, tartric, boric.

Comprimatele efervescente sînt preferate uneori celorlalte obișnuite, căci ele se dezagregă mai repede și mai sigur. Efervescența acestor comprimate poate fi amplificată prin adăugarea de magneziu peroxid care degajă oxigen în prezența acizilor ce se află în comprimat, cît și în contact cu aciditatea mucoasei vaginale.

Comprimatele spumogene produc o spumă abundentă în prezența unor mici cantități de lichid. Aceasta se obține prin adăugarea de agenți tensioactivi. Formarea de spumă este indispensabilă în special în cazul comprimatelor anticoncepționale, cînd se asigură penetrarea rapidă a ingredientelor în toate vilozitățile vaginului.

Cel mai bun agent spumogen este natriul laurilsulfat care prezintă alături de calitățile sale de detergent și proprietăți antiseptice specifice.

Comprimate efervescente. Comprimatele efervescente au evoluat, pornind de la pulberi din care se prepară limonade efervescente, cunoscînd în ultimii ani o răspîndire din ce în ce mai mare. O serie de medicamente se administrează curent în acest mod: acidul acetilsalicilic, vitamina C, polivitaminele, calciul gluconat etc.

Comprimatele efervescente conțin carbonați alcalini sau alcalino-teroși și acizi organici ca acizii citric și tartric, care în contact cu apa reacționează cu degajare de carbon dioxid, ce provoacă desfacerea, împrăștierea și deseori dizolvarea particulelor care constituie comprimatul.

Comprimatele efervescente trebuie să dea o soluție clară, din acest motiv este necesar să se utilizeze numai substanțe complet solubile.

Efervescența poate fi utilă în cazul comprimatelor din diferite motive:

- pentru a ajuta dezagregarea unor anumite comprimate care fără dezvoltarea gazului (carbonului dioxid sau oxigenului) ar reclama un timp deosebit de lung pentru dezagregare (în cazul comprimatelor ce se administrează per os);

- pentru a masca gustul neplăcut (în cazul comprimatelor care se dizolvă în prealabil în apă și care sînt destinate uzului intern);

- pentru a obține în timp scurt o soluție sau o dispersie în apă a medicamentului în așa fel, încît acesta să poată avea o acțiune terapeutică rapidă după administrare;

- pentru a produce spumă, care are rolul să vehiculeze substanța activă.

Mai rar se obține efervescența prin includerea în comprimate a magneziului peroxid care elimină oxigenul în prezența acidului clorhidric conținut în sucul gastric. Magneziul peroxid se utilizează foarte rar, atât pentru eficacitatea sa mai redusă, cât și pentru faptul că nu este complet inert din punct de vedere fiziologic.

În general, se utilizează natriul bicarbonat și acidul tartric, care corespund foarte bine scopului cerut și au un preț scăzut.

Se pot utiliza și alți carbonați (de natriu, de calciu, de magneziu etc.) sau alți acizi (citric, alginic, fumaric).

Pentru ameliorarea gustului se adaugă edulcoranți și aromatizanți.

Prepararea comprimatelor efervescente. Problema principală care se pune la prepararea comprimatelor efervescente este evitarea umidității în tot cursul procesului tehnologic și al conservării. Astfel apa de cristalizare conținută în unele comprimate, apa adăugată pentru granulare, apa absorbită după uscare sau chiar umiditatea atmosferică provoacă modificări rapide ca urmare a declanșării reacției dintre componentele acide și natriul bicarbonat cu degajare de carbon dioxid.

Substanțele active se usucă fiecare separat prin încălzirea la etuvă cu ventilație la temperatura pe care o suportă, un anumit timp. Pentru substanțe termolabile uscarea se va face la etuve sub vid la circa 40°C. Amestecul efervescent trebuie să fie granulat, deoarece numai astfel va avea o curgere liberă, pentru umplerea cavității matriței mașinii de comprimat. Se poate aplica granulara uscată sau granulara umedă. Granulara pe cale uscată (prin brichetare) este dificil de realizat, deoarece manipulările fac ca substanțele să se umețeze. Aplicarea acestui procedeu cere condiții de lucru foarte riguroase, utilizează și amenajări care sînt costisitoare.

Granulara pe cale umedă poate fi făcută în două moduri: granulara amestecului în totalitate și granulara separată a substanțelor cu caracter acid de o parte și cele cu caracter bazic de altă parte.

Se recomandă granulara amestecului componentelor (substanțe active și substanțe auxiliare în afară de lubrifianți și aromatizanți) cu alcool concentrat.

Metoda dublei granulări. Acest procedeu constă în prepararea de granule de carbonați sau bicarbonați alcalini prin umețarea amestecului cu o soluție de agent liant, zahăr, gumă arabică, gelatină sau lactoză, apoi trecerea prin sită a amestecului umed pentru a obține granulatele. O granulare separată se face în mod asemănător în cazul amestecului de substanțe cu caracter acid. Ingredientele active sau aromatizante sînt încorporate fie în granulatele acide, fie în cele alcaline, după caracteristicile proprii.

Astfel se obțin două granulate care se amestecă în proporții corespunzătoare.

În timpul lucrului trebuie să se evite contactul cu aerul înconjurător. Este indicat ca operațiile să se execute în spații cu grad higrometric redus. Umiditatea tolerantă este de 25–28%, dar uneori este obligatoriu să se lucreze în umiditate și mai redusă de 12–15%.

Astfel de condiții necesită încăperi riguros etanșe, un echipament pentru absorbția umidității și condiționarea aerului.

Se folosesc și metode speciale cum sînt fuziunea la cald sau granulara prin injectare de vapori de apă.

Comprimarea se face în atmosferă controlată cu o umiditate relativă de circa 25%. Încălzirea ușoară a granulatului cu un curent de aer cald uscat, folosirea de poansoane cromate sau teflon facilitează operația.

Comprimarele efervescente trebuie să fie condiționate în tuburi de aluminiu sau de material plastic, ale căror pereți sînt impermeabili pentru aer. Aceste tuburi se închid etanș cu dopuri prevăzute eventual cu capsule deshidratante care conțin silicagel.

18.11. ACOPERIREA COMPRIMATELOR

Deseori comprimatele se acoperă cu diferite învelișuri. Acoperirea comprimatelor urmărește scopurile: 1) apărarea conținutului comprimatelor de acțiunea factorilor nefavorabili exteriori; 2) ameliorarea gustului (îmbunătățirea gustului substanțelor medicamentoase); 3) înzestrarea lor cu un aspect frumos; 4) localizarea acțiunii substanțelor medicamentoase (în intestine, comprimate enterosolubile). Toate învelișurile, cu care se acoperă comprimatele, pot fi divizate în trei grupe principale: drajefiate, cu pelicule, prin comprimare.

18.11.1. Drajefierea

Cea mai veche și mai răspîdită metodă de acoperire este drajefierea cu zahăr. Procedeele de bază pentru acoperirea nucleelor sînt: acoperirea în turbină, acoperirea prin imersare, acoperirea prin suspendare în aer și acoperirea prin comprimare.

Acoperirea cu zahăr sau drajefierea propriu-zisă este o metodă convențională aplicată pe scară largă în industrie. Produsele obținute sînt denumite

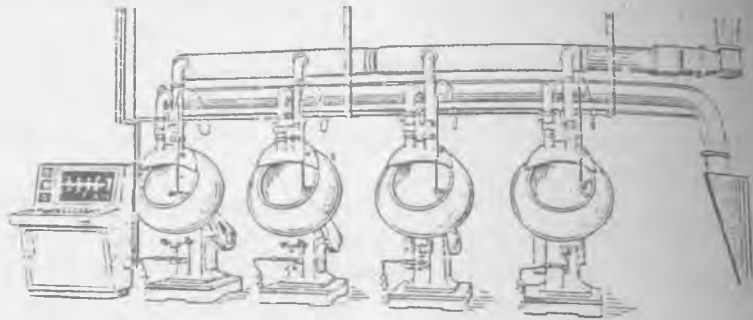


Fig. 140. Aspectul general al instalației de drajefiere

drajeuri. Drajeurile sînt forme medicamentoase alcătuite dintr-un nucleu presat care conține diferite substanțe medicamentoase, acoperit cu un strat înconjurător care formează un înveliș compact și uniform. Sînt preparate de uz intern administrate prin înghițire.

Drajeurile reprezintă o formă medicamentoasă des folosită, deoarece oferă avantaje importante. Mirosul și gustul unor medicamente este mascat, iar substanțele active sînt protejate de acțiunea agenților externi: umiditate, aer, lumină. Aceste preparate au un aspect plăcut și o administrare mai ușoară, datorită formei lenticulare cu margini rotunjite și suprafețe netede. Forma și structura drajeurilor determină rezistența mai bună la diferite solicitări mecanice. În sfîrșit, se diferențiază ușor, deoarece se pot colora. Uneori în straturile de acoperire sînt incluse diferite substanțe care formează un înveliș gastrorezistent. De asemenea, prin procedee speciale se pot obține drajeuri cu mai multe straturi la care cedarea substanțelor active se face treptat.

Drajefierea propriu-zisă constă în acoperirea unor nuclee obținute prin comprimare cu un strat constituit în principal de zahăr. Peste nucleu se aplică treptat o soluție de zahăr (sirop de acoperire) care conține o serie de substanțe ce favorizează aderarea straturilor, coloranți etc. Aceste substanțe se pot adăuga și sub formă de pulbere (pulberi de acoperire) alternativ cu soluția de acoperire. Operația are loc în instalații în care temperatura, umiditatea și praful sînt controlate automat (fig. 140).

Nucleele sînt introduse în cazane denumite și turbine sau tobe de drajefiere. Cazanul de drajefiere este rotativ și prevăzut cu sisteme de încălzire și ventilație. Nucleele se rotesc în interiorul cazanului și se acoperă treptat pînă

cînd ajung la grosimea cerută. În acest timp se produce și uscarea realizată prin diferite procedee. Operația de drajefiere este destul de delicată și durează un timp apreciabil.

Turbina de drajefiere este construită din cupru cositorit sau din fier galvanizat. Cuprul permite o bună transmitere a energiei calorice, este ieftin, dar are dezavantajul că poate reacționa cu diverse substanțe organice. Mai avantajos este oțelul inoxidabil, care are o mai mare inerție chimică și permite să se obțină coroane de formă regulată solide și rezistente.

Forma cazanelor este elipsoidală (mandarină). În S.U.A. se folosesc cazane de formă mai alungită (lalea). O importanță deosebită prezintă dimensiunile cazanului. Diametrul de la 0,7–1,5 m. Turbinele de drajefiere sînt fixate pe un ax înclinat. Înclinarea este cuprinsă între 15–50°, dar poate varia și în afara acestor limite.

Cazanul de drajefiere se rotește cu anumită viteză care este de circa 30 rotații pe minut.

Cazanele moderne au dispozitive ce permit reglarea vitezei în timpul funcționării. Viteza de rotație poate fi micșorată sau mărită, în dependență de mărimea sîmburilor sau de fazele de lucru. Pentru sîmburi de dimensiuni mici viteza se reduce. În timpul fazelor de uscare viteza de rotație este mai mică, iar în timpul lustruirii viteza este mai mare. Încălzirea cazanelor se face direct prin suflarea aerului cald (60–70°) în interiorul cazanului sau pe alte căi.

Suflarea aerului cald în timpul rotației mărește viteza de evaporare a apei sau a solvenților din soluțiile de acoperire. Datorită circulației aerului cald și uscat, se îndepărtează aerul încărcat cu umiditate de la suprafața comprimatelor. Cînd se lucrează cu solvenți volatili, se recomandă introducerea de aer ceva mai rece pentru a nu produce o uscare rapidă. Pentru a activa ventilația sînt prevăzute dispozitive de aspirare a aerului, care au rolul de a absorbi aerul umed și de a aspira pulberea care se formează înăuntrul baziului datorită frecării sîmburilor. Viteza de absorbție a aerului trebuie să fie mai mare decît a insuflării lui. Tuburile de aspirare au partea terminală lărgită, ceea ce mărește suprafața de acțiune.

Încărcarea cazanului trebuie făcută optim. O cantitate prea mică de sîmburi face ca frecarea să fie redusă cînd nu se obțin învelișuri uniforme. Umplerea aproape completă a cazanelor poate duce la deformarea și sfărîmarea unor sîmburi datorită greutății excesive a masei, sau la revărsarea materialului. Prin rotirea cazanului pe plan înclinat masa de sîmburi este mișcată pînă la punctul maxim, după care întreaga cantitate se răstoarnă și cade, operația

repetîndu-se încontinuu. Soluțiile de acoperire se găsesc în bacuri prevăzute cu manta prin care circulă aer cald. Ele sînt unite cu cazanele de drajefiere prin țevi speciale. Acoperirea sîmburilor în procesul de drajefiere, obișnuit, se face în mai multe faze de lucru: acoperirea sau predrajefierea, stratificarea sau drajefierea propriu-zisă, colorarea, uniformizarea și lustruirea.

Acoperirea sau predrajefierea. Primele 2–3 straturi se lipesc pe sîmburi cu amestec de mucilagiu de gumă arabică și sirop de zahăr (1 + 1 părți), rotînd încontinuu cazanul, apoi sîmburii se presară cu talc. După verificarea calității membranei continuă acoperirea treptată cu sirop și pulbere de zahăr, cazanul fiind rece, insuflîndu-se aer rece. În mod obișnuit acoperirea sîmburilor se face cu: 4–8 straturi pînă cînd nucleele sînt bine acoperite, mai ales marginile. Comprimatele care conțin substanțe higroscopice se tratează mai întîi cu o soluție hidrofobă care conține, de exemplu, acetoftalat de celuloză, șerlac, zeină.

Stratificarea. Este faza de lucru următoare care constă în aplicarea unui strat compact de zahăr rezistent care formează "corpul drajeului". În această fază se produce îngroșarea și se ajunge la rotunjirea conturului comprimatului. În acest scop se adaugă un sirop concentrat de zahăr care conține eventual și metilceluloză în care se poate găsi sub formă de suspensie calciu carbonat, talc, aerosil, amidon.

Sîmburii conspergați, uscați și calzi (după faza de acoperire) se introduc în turbina de drajefiere încălzită, care se rotește cu viteză mare, și se adaugă siropul, în fir subțire, în mai multe etape.

Uscarea se face treptat.

După ce se realizează o umezire uniformă, sîmburii încep să se lipească, se presară pulbere pentru ca rostogolirea să se facă liber. După conspergare se lasă cazanul să se rotească cu viteză medie. Excesul de pulbere se îndepărtează prin aspirare. Operația se repetă de 20–40 de ori. Ultimele straturi se realizează prin aplicarea de sirop sau suspensie fără conspergare, pentru a se obține o suprafață mai netedă. La sfîrșit nucleele se usucă bine timp de cîteva ore la 40–50°. La sfîrșitul acestei operații sîmburii sînt acoperiți cu un strat gros, greutatea lor apropiindu-se de cea finală încă neuniformă.

Colorarea. Este o fază de lucru în care se introduc peste sîmburii din turbină soluții colorante. Uneori colorarea se face în același timp cu faza de uniformizare. Siropul de colorare nu se aplică pe drajeuri uscate.

O umiditate pronunțată duce la colorarea neuniformă. Cantitatea de sirop de colorare se determină cu atenție deosebită. O cantitate mare de sirop duce la drajeuri colorate neuniform și necesită o uscare îndelungată, iar o cantitate

mică de sirop poate lăsa porțiuni decolorate. În această fază se evită o temperatură ridicată, deoarece căldura poate influența colorantul. Drajeurile care nu sînt uniform colorate, nu pot fi remediate prin adăugarea unui surplus de colorant. Se procedează, de obicei, la îndepărtarea stratului colorant prin spălare și reluarea operației.

Pentru colorare se folosește o singură soluție. Se utilizează coloranți hidrosolubili în proporție de 3–5%, care se dizolvă în apă alături de zahăr, metilceluloză cu adaos eventual de pulberi, aerosil, talc, amidon etc.

Siropul pentru colorare se adaugă încălzit la 40–50°C. După colorarea drajeurilor se usucă la 40–50°C timp de cîteva ore.

Uniformizarea. Este faza prin care se urmărește să se dea suprafeței drajeurilor un aspect neted regulat. Șlefuirea suprafeței este necesară pentru a se obține un drajeu uniform cu suprafața foarte netedă. Se lucrează cu sirop diluat, adăugat în cantități mici. Viteza de rotație a cazanului este mică și poziția aproape orizontală. În timpul operației de șlefuire simburii nu trebuie lăsați să se usuce complet, deoarece prin rostogolire suprafața lor se deteriorează. De asemenea, se evită rotirea pînă la formarea de pulbere.

Cazanul trebuie să aibă pereții uniformi, de aceea este necesar a curăți pereții interiori astfel încît să fie perfect netezi.

Lustruirea. Este ultima fază de lucru care are drept scop de a da drajeurilor un aspect lucios, plăcut, suprafața lor devine perfect netedă și strălucitoare. Pentru șlefuire se folosesc soluții sau emulsii care conțin grăsimi, ceruri și lacuri, cum ar fi ceara albă, parafina, ceara carnaubă, cazeina, untul de cacao etc.

Lustruirea se poate face în cazanul de drajefiere, obișnuit, în prealabil spălat. Operația se realizează în același cazan. Pentru aceasta, cînd are loc uniformizarea cu ultimele straturi, cazanul se încălzește pînă la 37°C. Membrana fiind încă umedă, se toarnă unt de cacao topit din raportul 2 kg la 1 kg de comprimate și, răcind cazanul, continuă rotația pînă la obținerea luciului.

Un luciu și mai rezistent se obține cu ajutorul emulsiei de spermacei, care se prepară din 40% de mucilagiu de gumă arabică, sirop de zahăr și melasă de amidon. La 1 kg de comprimate calde se iau 5 kg de emulsie și continuă rotația pînă se obține luciu. Luciul poate fi obținut și în cazanul "cerat". Pentru aceasta comprimatele calde se scot din cazanul de zahăr și se trec în altul, pereții căruia sînt unși cu ceară. Comprimatele se presară cu o cantitate minimă de talc și cazanul se rotește pînă se obține luciu. Luciul poate fi întărit și astfel: deschizătura cazanului se acoperă cu un țesut umectat – luciul dispăre; țesutul se înlătură și cazanul din nou se rotește pînă apare luciu neted.

Acoperirea cu suspensie. P.D.Paşnev (1975) a propus o tehnologie de drajefiere a comprimatelor, folosind cu acest scop o suspensie, mediul de dispersie a căreia este siropul de zahăr concentrat 70%. În sirop se introduc substanțe pulverulente pentru acoperire și, de asemenea, adaosul de plastificant și substanțe, ce reduc higroscopicitatea învelișului. Forțele de coeziune a particulelor aflate în faza lichidă sînt mai mari decît din aer, de aceea acoperișul se deosebește printr-o rezistență și stabilitate sporită.

Componentele suspensiei sînt: zahăr 58%, apă 24,85%, polivinilpirolidonă (plastificant) 0,75%, magneziu carbonat bazic 13,4%, talc 1%, titan dioxid (colorant) 1%, aerosil (stabilizator) 1%.

Procedeul tehnic este alcătuit din trei operații: 1) prepararea suspensiei; 2) acoperirea comprimatelor; 3) lustruirea comprimatelor drajefiate. Pentru prepararea suspensiei se dizolvă PVP în apă la temperatura camerei. În soluția obținută în cazanul cu cămașă se prepară obișnuit siropul, se răcește și prin amestecare continuă se încorporează aerosilul, titanul dioxid, magneziul carbonat bazic și talcul. Apoi deasupra comprimatelor în prealabil aspirate în cazanul ce se rotește se introduce suspensia în cantitate de 4–5% față de masa comprimatelor încărcate. După repartizarea uniformă a suspensiei continuă șlefuirea timp de 3–5 minute fără de insuflarea aerului, apoi cu insuflarea de aer cald (40–50°C) timp de 2–4 min. Operațiile se repetă pînă se obțin comprimate cu masa necesară. Amestecul de lustruit este compus din 45% ceară, 45% ulei de vaselină și 10% de talc. Acest amestec se adaugă în cantitate de 0,05%. După rotația de 30–40 min. comprimatele devin bine lucioase.

Prin metoda de drajefiere cu suspensie se prepară comprimatele de anetină, metionină, raunatină, extractul de valeriană etc.

18.11.2. Acoperirea cu pelicule

Acoperirea comprimatelor cu pelicule prezintă avantaje însemnate față de drajefierea cu zahăr; procesul este de scurtă durată, creșterea în volum sau greutate este foarte mică, comprimatele învelite își păstrează forma inițială, preparatele sînt stabile, eliberarea substanțelor active poate fi dirijată.

Peliclele (filmele) de substanțe macromoleculare își găsesc aplicație din ce în ce mai largă în practica farmaceutică.

Coeziunea peliculelor de nucleee este influențată de un șir de factori tehnologici. Printre aceștia se pot menționa: temperatura de contact, presiunea de contact, timpul de contact, grosimea stratului, concentrația soluției de acoperire, gradul de solvatare a polimerului și vîscozitatea.

În calitate de învelișuri de filme farmaceutice pentru comprimate se folosesc de obicei două grupe de substanțe: 1) solubile în apă și suc gastric; 2) insolubile în apă și suc gastric, dar solubile în intestine (învelișuri enterosolubile).

Pentru obținerea învelișurilor hidrosolubile s-au propus un șir de substanțe, îndeosebi esteri de celuloză: metil-, etil- și acetilceluloza (MC, EC, AC), oxietilceluloza și oxipropilmetilceluloza (OEC și OPMC și NaCMC). Pentru obținerea învelișurilor ușor solubile, la aceste substanțe se adaugă plastifianți hidrosolubili (polietilenoxidul – PEO, tween–80, polivinilpirolidona–PVP ș. a). Mai larg utilizat este OPMC, datorită solubilității ridicate și colorării ușoare, ca să nu mai vorbim de filmul ce are un aspect frumos. În calitate de plastifianți la OPMC se folosesc tween–80 și uleiul de ricin (sau vaselină). Ca înveliș hidrosolubil se folosește de asemenea PVP, alcoolul polivinilic (APV), soluțiile de gumă arabică și alte gume, gelatina.

Pentru acoperișuri enterosolvente de obicei se utilizează substanțe macromoleculare cu proprietăți de polielectrolit și cu un număr mare de grupe carboxile, solubile în solvenți organici, după volatilizarea cărora se obține un film elastic întreg, rezistent și nepenetrant. Grupele carboxile în mediu acid nu disociază și în legătură cu aceasta nu hidrolizează. În mediul neutru sau bazic ele disociază, formînd săruri solubile, ca rezultat în aceste locuri se formează numeroși pori microscopici, prin care suc gastric nimerește în interiorul comprimatului. Astfel filmul comprimatului se rupe și substanța medicamentoasă trece în suc gastric.

Cel mai des în calitate de substanțe ce formează pelicule enterosolvente trebuie de menționat metilftalil- și acetilftalilceluloza (MFC și AFC), folosiți cu adaos în calitate de plastifianți tween–80 (12,5%) și ulei de ricin (12,5%). În mediul acid al stomacului grosimea stratului rămîne stabilă timp de 2 ore, deși ea este mică (nu mai mare de 60 μ m).

În calitate de acoperișuri enterosolvente sînt răspîndite de asemenea și unele lipide (uleiuri vegetale, hidrogenate, unii acizi grași și sărurile lor). Învelișuri bune se obțin și cu ajutorul șerlacului. Ultimul este un produs natural care se întrebuițează în practica farmaceutică pentru obținerea învelișurilor enterosolvente. Numeroase cercetări făcute la Institutul Chimico-Farmaceutic din Sankt-Petersburg au demonstrat că învelișul din șerlac se desface în suc intestinal timp de 60–100 min., iar prin adăugare de plastifianți (PEG–600 sau PVP) în cantitate de 1% – timp de 15–25 min.

Procedul acoperirii cu film poate fi făcut prin diferite mijloace: în turbine de drajefiat și prin suspendare în aer.

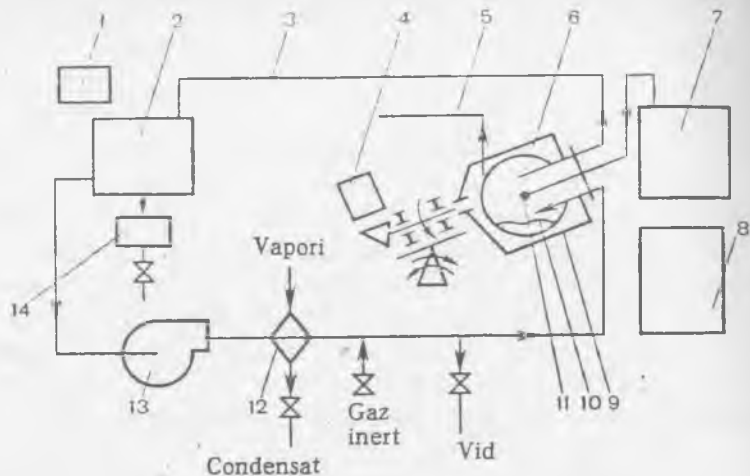


Fig. 141. Schema instalației de tipul UZT-25 pentru acoperirea compresorilor. Lămurire în text

Acoperirea în turbină. În dependență de caracteristicile compresorilor, de tipul de material și de metoda de aplicare a soluției de acoperire, se pot utiliza diferite forme de turbine pentru a asigura o mișcare potrivită a compresorilor. De exemplu, turbinele convenționale în care se montează șicane prevăzute cu sisteme perfecționate de admisie și evacuare a aerului. Soluțiile de acoperire pot fi turnate treptat sau cu ajutorul unor duze de pulverizare sau altor dispozitive de atomizare. Componenta acestor soluții poate fi diferită, spre exemplu: soluții de 3% etilceluloză și 1% tween-80 în alcool etilic de 95% ori în amestec de alcool cu toluolă (2 + 8); soluția de 3% etilceluloză și 1,5 PEG în amestecul de toluolă și alcool (6 + 4); acetilftalilceluloză 10,0 g, etilftalat 3,0 g, benzol 43,5 g, alcool izopropilic 43,5 g.

Pentru acoperirea compresorilor cu film din soluții în baza solvenților organici se folosește instalația UZT-25, care are un sistem izolat de sesi-zare și regenerare a solventului. Instalația funcționează în modul următor (fig. 141). În turbina de drajeiere (6) se încarcă comprimatele supuse acoperirii, care se pune în funcție de motor (4). Sistemul se izolează.

În blocul (7) care are două aparate cu malaxoare se prepară soluția pentru acoperire. Sistemul de comunicație (3) se încarcă cu azot. La pultul de comandă (8) se indică parametrii procesului: temperatura aerului și timpul de pulverizare a soluției; iar la pompă – cantitatea de soluție. Ventilatorul (13) asigură

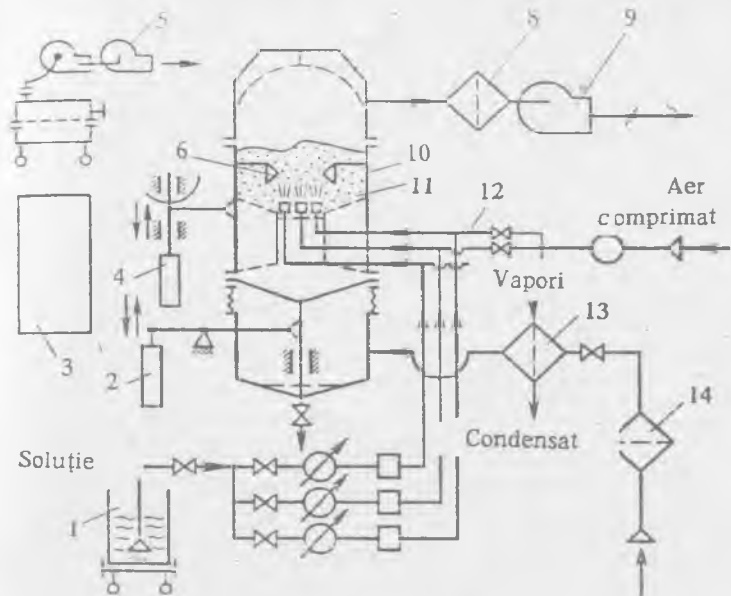


Fig. 142. Principiul de lucru al aparatului pentru acoperirea comprimatelor în pat fluidizat dispersii apoase de polimeri. Lămurire în text

circulația azotului în calorifer (12), unde se încălzește pînă la temperatură stabilă, apoi se suflă în turbină (6) peste comprimate (10), unde prin dispozitivul de pulverizare (11) se pompează soluția substanței peliculogene. Azotul cu vaporii de solvent nimeresc în condensator (2), unde are loc condensarea solventului, care se colectează în recipient (14). În caz de necesitate la condensator se conectează sistemul de răcire (1). Azotul nimereste din nou în ventilator. Acest ciclu se repetă de mai multe ori pînă la acoperirea comprimatelor. La sfîrșitul procesului se deschide cămășa turbinei de drajefiere (9). Pentru aceasta din sistem în prealabil se înlătură cu ajutorul vidului azotul și vaporii de solvent. Cazanul se deschide și restul amestecului de vapori și gaze se înlătură din cazan printr-un dispozitiv (5). Comprimatele se descarcă prin răsturnarea turbinei.

Masa comprimatelor în turbină pentru un ciclu—25 kg. Durata procesului — nu mai mult de 4 ore.

Acoperirea se face din soluții alcool + acetonă sau din acetonă.

Acoperirea prin suspendare în pat fluidizat. Dispozitivele pentru acoperirea comprimatelor în pat fluidizat sînt asemănătoare celor pentru obținerea granulelor.

Pentru aplicarea filmelor din soluții apoase Asociația Științifică și de Producere "Progress" din Sankt-Petersburg a construit un aparat, schema căruia este prezentată în fig. 142.

Comprimatele supuse acoperirii se încarcă în rezervor (10), care cu ajutorul ascensorului (4) se instalează în aparat. La pultul de comandă (3) se indică parametrii tehnologici ai procesului (timpul de acoperire, temperatura aerului). La pompele de dozare a sistemului pentru pulverizarea soluției peliculogene (12) se indică cantitatea soluției. Aparatul se etanșează cu ajutorul cilindrului pneumatic cu garnitură (2). Ventilatorul (9) creează în aparat vid, aerul aspirat din atmosferă se filtrează prin filtru (14), se încălzește în calorifer (13) și nimereste în camera de lucru, suspendînd în aer comprimatele supuse acoperirii. După aceasta aerul se curăță de praf în filtru (8) și este aruncat în atmosferă. Peste 1–2 min. se conectează sistemul de pulverizare a soluției (11) în camera de lucru (6) peste comprimate.

Antrenarea comprimatelor cu curentul de aer se preîntîmpină cu o umbrelă (7), care în același timp servește pentru înlăturarea sarcinilor electrostactice de pe suprafața comprimatelor. La sfîrșitul procesului aparatul se deconectează cu pneumocilindrul (2), camera de lucru coboară și este scoasă din aparat. Comprimatele acoperite se descarcă cu un dispozitiv (5).

Într-un ciclu de lucru pot fi acoperite 60 kg comprimate. Temperatura aerului 18–75°C. Timpul de acoperire – 3 ore. În asemenea aparate pot fi acoperite comprimate cu diametrul 7–9 mm.

Aplicarea filmelor în instalații cu acțiune centrifugă. Acest proces se efectuează prin mișcarea materialelor prelucrate într-un strat subțire pe suprafețele rotative de lucru (în cîmpul forțelor centripete). Avantajele principale ale lor sînt suprafața mare de contact al fazelor amestecate și cheltuielile energetice relativ mici. Principiul de lucru și construcția instalației cu acțiune centrifugă este prezentată în fig. 143. Instalația este alcătuită dintr-un corp (2) cu dispozitiv de încărcare (5) și descărcare (9), ștuțuri pentru alimentarea și ieșirea agentului de caldură (10, 1). În interiorul corpului sub dispozitivul de încărcare (5) pe axul vertical (6), unit cu mecanismul de acționare (4), este instalat un colector perforat de forma unui con tăiat, instalat în interiorul unei băi (3). Ultima este unită printr-un tub cu un rezervor (8) situat exterior. Comprimatele care se acoperă cu film, se încarcă într-un dispozitiv special (5), de unde cad liber în colectorul perforat (7), și se menține nivelul cerut al soluției de acoperire, care pătrunde din vas (8) în baie (3). Sub acțiunea forței centrifuge comprimatele după cufundarea în soluție împreună cu lichidul se ridică pe pereții înclinați ai captorului și se aruncă din

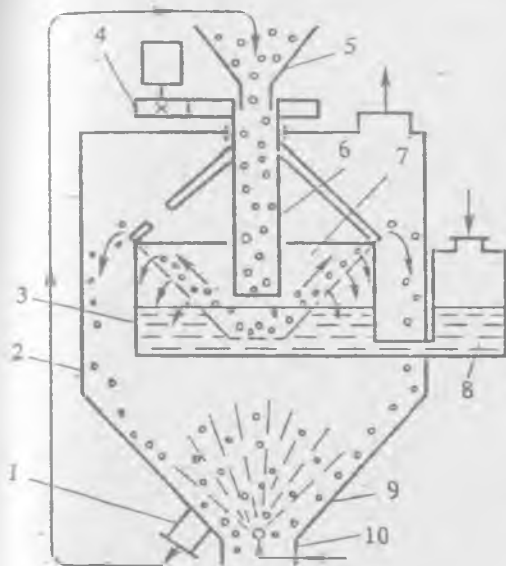


Fig. 143. Principiul de lucru al aparatului cu acțiune centrifugă pentru acoperirea comprimatelor. Lămurire în text

el. Între corp și baie are loc uscarea comprimatelor într-un curent de aer cald ascendent.

Învelișurile cu film sînt cele mai perspective. Acoperirea cu pelicule subțiri prezintă următoarele avantaje față de drajefierea clasică:

- scurtează mult durata de acoperire și reduce consumul materialului de acoperire, deci sînt mai eficace din punct de vedere economic;

- creșterea mică a greutatei (doar cu 3–5%) și a volumului prezintă un avantaj la administrare și reduce prețul de cost al ambalajului;

- comprimatele acoperite cu film își păstrează forma originală, se pot menține chiar și gravurile inițiale, ceea ce reduce posibilitățile de eroare la expediere.

Industria livrează următoarele comprimate cu învelișuri subțiri: Na – PASC, acid glutaminic, antibiotice din grupa tetraciclinei etc.

La rîndul său, acoperirea comprimatelor cu film nu e lipsită de unele dezavantaje. În cea mai mare parte peliculele sînt realizate din soluții în baza solvenților organici, care sînt inflamabili și explozibili. Aceasta cere folosirea utilajului antiinflamabil și antiexplozibil, neutralizarea amestecului de aer folosit de solvenți organici, înainte de a fi lansat în atmosferă.

18.11.3. Acoperirea prin comprimare

Acoperirea prin comprimare prezintă avantaje față de drajefierea clasică în turbine prin faptul că operația este de scurtă durată și se evită prezența umidității. Procedul complicat al acoperirii în turbină este înlocuit prin presarea învelișului în jurul nucleului.

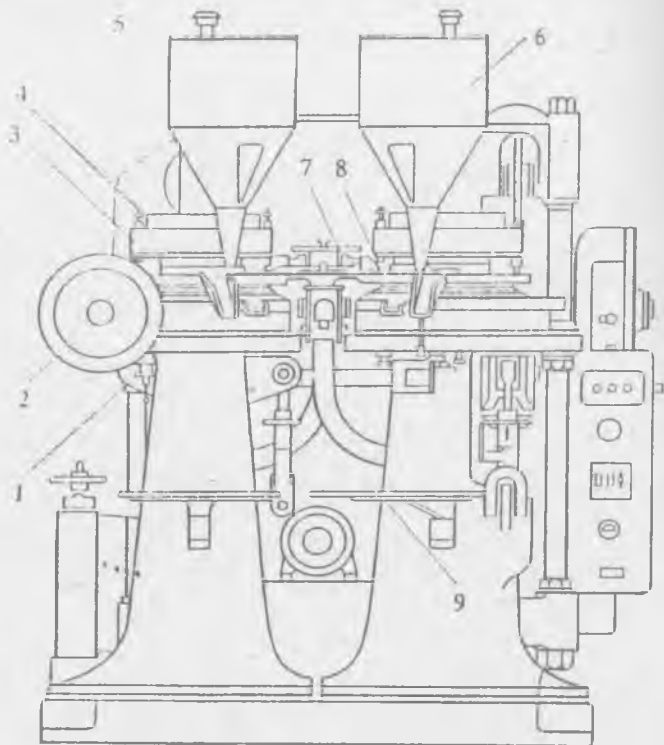


Fig. 144. Schema mașinii de comprimare dublă a comprimatelor. Lămurire în text

În aceste condiții se pot include și în înveliș diverse substanțe medicamentose și pot fi excluse incompatibilitățile dintre substanțe prin separarea lor, unele fiind încorporate în nucleu, altele în înveliș.

Acoperirea prin comprimare denumită și drajefiere prin presare sau drajefiere uscată este eficientă, deoarece prezintă o mare ușurință de fabricație și precizie față de acoperirea umedă în turbina de drajefiere.

Începând cu 1960, o serie de producători au prezentat mașini perfecționate pentru obținerea de comprimate cu înveliș sau cu mai multe straturi.

Astfel firma Manesty a prezentat mașina denumită Drycota, care este formată din două prese rotative cuplate între ele printr-un ax de ghidare cu dispozitiv de transfer special, astfel încât nucleeele sînt comprimate și acoperite într-un singur ciclu continuu.

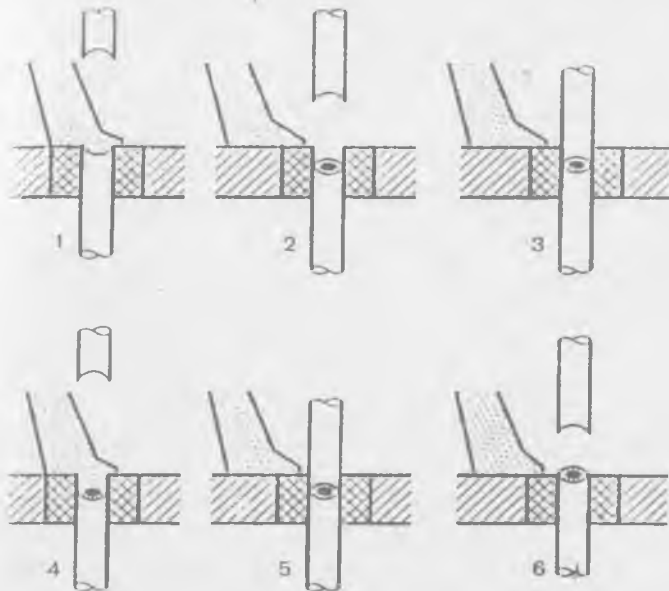


Fig. 145. Schema acoperirii nucleelor prin comprimare. Lămurire în text

Nucleele comprimate în mod obișnuit sînt transferate spre un așa-numit cap-revolver de acoperire cu ajutorul unui sistem de aspirare cu vid, care îndeplinește în același timp și praful de pe suprafață.

Mașina lucrează astfel. La rotorul din stînga are loc comprimarea nucleelor, pentru ce granulatul se toarnă în buncăr (5), de unde trece în matrițe aflate în rotor (3). Comprimarea are loc cu ajutorul poansonelor (4) și rolelor (2). Masa comprimatelor se reglează cu un șurub (1). În mașina din dreapta (fig. 144) are loc presarea învelișului. Principiul este indicat în fig. 145. Masa pentru înveliș se încarcă în buncărul (6) al rotorului din dreapta, de unde ea nimerește în matriță (poziția 1), umplînd-o cu granulat pentru stratul din partea inferioară a comprimatului. În acest timp sincron de la rotorul din stînga, cu ajutorul dispozitivului de transfer (7, 8), nucleul comprimatului se pune în matriță (poziția 2). Mai apoi are loc presarea parțială a nucleului în granulat cu ajutorul poansonului superior (poziția 3). În următoarea poziție (4) matrița trece pe sub buncăr, cînd peste comprimat se introduce o nouă cantitate de material de învelit. În poziția 5 are loc presarea definitivă, iar apoi în poziția 6 poansonul inferior împinge comprimatul, acoperit cu înveliș, pe suprafața mesei. Comprimatele gata se culeg în colector (9).

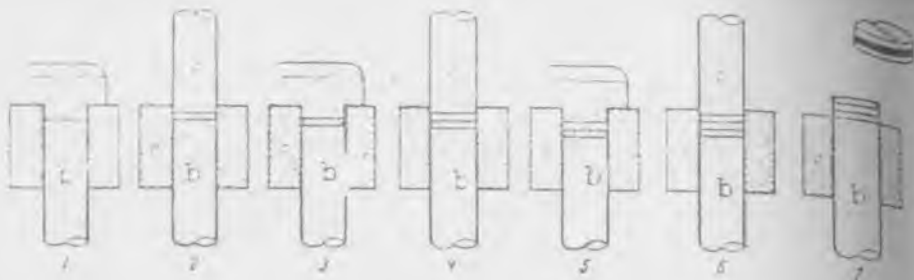


Fig. 146. Schema obținerii comprimatelor cu mai multe straturi. Lămurire în text

18.12. MODERNIZAREA COMPRIMATELOR

Comprimatate cu multe straturi. Comprimatatele cu multe straturi dau posibilitate de a combina substanțe medicamentoase incompatibile după proprietățile lor fizico-chimice, de a prelungi acțiunea substanțelor medicamentoase, de a regula ritmul efectului terapeutic și absorbția substanțelor medicamentoase în timpul necesar.

Cunoaștem comprimate cu două sau trei straturi. Răspîndirea lor devine din ce în ce mai largă pe măsura modernizării utilajului. Pentru producerea lor se folosesc mașini de comprimat rotative cu turnare multiplă. În aceste mașini se poate efectua o alimentare triplă, efectuată cu diferite granulate. Lucrul unei astfel de mașini este demonstrat în fig. 146. În poziția 1 în matriță se toarnă granulatul. În poziția 2 se formează stratul primei substanțe medicamentoase. În poziția 3 poansonul inferior se lasă în jos împreună cu comprimatul, lăsînd loc pentru o alimentare repetată a unui alt medicament. În poziția 4 are loc presarea acestui granulat concomitent cu comprimarea lui cu primul strat. Deoarece suprafața este necizelată, ambele straturi se obțin compacte. Acest procedeu se repetă și a treia oară în pozițiile 5 și 6 cu granulatul altei substanțe medicamentoase. În poziția 7 poansonul inferior împinge din matriță comprimatul gata, alcătuit în cazul dat din trei straturi. De obicei, fiecare granulat are culoarea sa cu scopul unui control vizual ușurat.

Drajefierea uscată a permis de asemenea de a separa substanțele incompatibile, încorporînd bunăoară o substanță medicamentoasă în nucleu, iar alta – în învelișul comprimatului (bunăoară, vitaminele B_1 și B_2 de vitamina C). Stabilitatea comprimatelor față de suc gastric se poate mări, adăugînd la granulatul ce formează învelișul 20% de acetilftalilceluloză.

Cu ajutorul comprimatelor cu multe straturi se poate de prelungit acțiunea substanțelor medicamentoase. Evident, că la început va acționa doza acelei substanțe, care se află în înveliș, apoi, de exemplu, peste 4 ore, începe să-și manifeste acțiunea doza acelei substanțe medicamentoase, care se află în mijlocul comprimatului. Dacă în straturile comprimatului se vor afla substanțe medicamentoase diferite și acțiunea lor se va manifesta diferențiat, treptat, în funcție de dizolvarea straturilor.

Comprimate cu matriță inertă. În acest caz substanța activă este inclusă într-o rețea inertă cu canalicule foarte fine care constituie matrița. Substanța inertă formează un suport sau un schelet care își menține structura în tractul gastrointestinal. Principiul activ difuzează lent și regulat timp de câteva ore. Efectul inițial este realizat prin dizolvarea mai rapidă a substanței active aflate la exteriorul matriței care are forma unui comprimat. În final matrița suport se elimină ca atare.

Comprimatul se obține prin comprimarea directă a amestecului de substanță activă cu o substanță formatoare a matriței sau prin granulare pe cale umedă.

Se disting trei feluri de matrițe în funcție de caracterele substanței care o formează: hidrofobe, plastice și hidrofile.

Matrițele hidrofobe sînt construite din materii grase, ceruri care înglobează pînă la 60% substanță activă. Eliberarea are loc prin difuziunea lentă, dar și printr-o eroziune datorită variației de pH și a enzimelor din sucurile digestive (fig. 147).

Exemple de produse din această categorie sînt: cerurile, acizii grași, esterii acestora, alcoolii grași, uleiurile hidrogenate, gliceridele.

Matrițele din material plastic eliberează substanța activă, independent de pH și de prezența enzimelor. Materiile plastice cele mai folosite sînt: polietilena de presiune joasă, derivații vinilici, polimetacrilatul de metil, polistirenul, polivinilcloridul, siliconii.

Matrițe hidrofile. S-a observat că anumiți lanți solubili în apă inhibă dezagregarea comprimatelor prin formarea unui gel în contact cu apa. Pe baza acestei constatări s-au folosit pentru obținerea de comprimate polimeri hidrofilii nedigerabili. Imbibarea și gelificarea polimerului antrenează o scădere a vitezei de eliberare a principiului activ.

Rezultate bune s-au obținut cu derivați de celuloză ca: metilceluloza, carboximetilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza și compuși vinilici cum sînt polivinilpirolidona și, mai ales, derivați carbovinilici (carbopoli).

Comprimate cu compuși complecși. Acțiunea prelungită a medicamentului poate fi atinsă prin mărirea moleculei lui cu formarea unor complecși între



Fig. 147. Cedarea substanței active dintr-un comprimat cu matriță inertă: 1 — comprimatul în starea inițială (negru — substanța activă solubilă; hașurat — matrița inertă nedigerabilă); 2 — o parte de substanță a fost cedată; 3 — matrița inertă după ce substanța activă a difuzat complet

substanța activă și o substanță inertă când eliberarea are loc în urma hidrolizei complexului și schimbului de ioni. Viteza de eliberare a principiului activ se schimbă în dependență de gradul triturării rezinelor (mai des sînt folosite granule cu dimensiuni 300–400 μm), și de asemenea de cantitatea catenelor lui ramificate. Substanțele, ce formează mediu acid (anioniți), bunăoară, derivații acidului barbituric, se unesc cu anioniții, iar în comprimatele cu alcaloizi (efedrina, atropina, rezerpina ș. a.) se folosesc cationiți (substanțe cu mediu bazic). Comprimatele cu ioniți mențin un nivel înalt al substanței medicamentoase în circuitul sanguin, de obicei, timp de 12 ore.

Comprimate friabile. Comprimatele friabile, spre deosebire de cele obișnuite, se produc nu prin presare, ci prin modelarea unei mase aglutinante în niște cilindri cu greutatea mai mică de 0,05 g. După uscare cilindrii obținuți se deosebesc de comprimatele presate prin tărie și rezistență mecanică mai mică.

Pentru prepararea comprimatelor friabile substanța medicamentoasă se amestecă cu o substanță inertă, bunăoară, zahăr lactic. Cu ajutorul apei sau a altui lichid liant amestecul se transformă într-o cașică, care apoi se apasă într-un sistem de orificii cilindrice, aflate într-o placă plastică. Mai apoi cu un sistem de poansoane comprimatele cilindrice se scot din orificii și pe niște țevi speciale se trec la uscare.

Prin această metodă se prepară comprimatele de nitroglicerină (*Tabulettae Nitroglycerini*), care nu pot fi preparate prin presare, deoarece prin presiune poate avea loc explozia substanței date. Producerea lor se face conform regulamentului în acțiune în felul următor:

Compozența:	Nitroglicerină	0,0005 g
	Zahăr	0,00948 g (31,40%)
	Glucoză	0,00963 g (35,69%)
	Amidon	0,00889 g (32,91%)
	Alcool 40%	cantitate satisfăcătoare

Zahărul, glucoza, amidonul se amestecă riguros, amestecul se umectează cu alcool 40% (5% din masa amestecului) și la el se adaugă o cantitate cîntărită exact de nitroglicerină. După amestecare masa de consistența smîntînii se toarnă în cristalizator în strat nu mai mare de 2 cm. Uscarea se face la temperatura nu mai mare de 4°C, pînă masa devine fragilă (circa 2 ore). După aceasta masa transferată în mojar se umectează cu alcool 40% (5% din masa totală), se amestecă și masa umectată se modelează cu ajutorul mașinii de comprimat. Comprimatele umede se usucă la 40–45°C. Diametrul comprimatelor este de 4 mm, înălțimea 2 mm, masa 0,027–0,028 g. Lucrul se efectuează în respirator, respectînd regulile securității, deoarece nitroglicerina este capabilă să se absoarbă chiar prin pielea intactă. Ambalarea comprimatelor se face în tuburi de sticlă cîte 40 de bucăți.

Comprimatele de nitroglicerină se administrează sublingual. Modul de preparare și componența comprimatului permite obținerea unui corp poros, care repede și ușor se absoarbe în spațiul sublingual.

Tot din această cauză și, de asemenea, din cauza absenței depline a substanțelor lubrifiante și a altor substanțe auxiliare insolubile, comprimatele friabile sînt cu perspectivă pentru unele componente de picături oftalmice și soluții injectabile. Aceasta este o formă comodă, dozată, care permite de măsurat cantitatea necesară de substanță prin numărarea cilindrilor și dizolvarea lor în condiții aseptice în apă sterilă.

18.13. CONTROLUL CALITĂȚII COMPRIMATELOR (STANDARDIZAREA)

Comprimatele sînt supuse la numeroase probe calitative. Aceste probe se referă la caracteristicile organoleptice privind: aspectul, variațiile în greutate, dezagregarea, rezistența mecanică, controlul microbiologic etc.

Aspectul. Suprafața comprimatului trebuie să aibă o culoare uniformă, fără pete, asperități sau crăpături. Eventualele inscripții trebuie să fie nete. Omogenitatea poate fi remarcată cu ochiul liber. Comprimatele nu trebuie să aibă pete de ulei, margini fărîmate, striații etc. Calitatea se determină prin examinarea a 20 comprimate cu ochiul liber, luate pentru probe în corespundere cu monografia farmaceutică "Luarea probei medii".

Determinarea exactității dozării. Variațiile în masă ale diferitelor comprimate (cu excepția celor cu învelișuri) se permite în următoarele limite: $\pm 10\%$ din masa medie pentru comprimatele cu masa mai mică de 0,10 g; $+7,5\%$ – masa

0,10–0,30 g; $\pm 5\%$ – masa mai mare de 0,30 g. Masa medie a comprimatelor se determină prin cîntărirea a 20 comprimate. Variațiile în masă ale diferitelor comprimate se determină prin cîntărirea a 20 comprimate aparte cu exactitatea de 0,01 g. Astfel două comprimate pot avea variații de 1a masa medie, ce depășește procentul indicat, însă nu mai mult decît de două ori.

Pentru determinarea conținutului substanțelor medicamentoase în comprimate este necesar de luat proba pulberii din 20 comprimate triturate.

Determinarea dezagregării. Efectul curativ al formelor medicamentoase depinde nu numai de conținutul principiilor active încorporate în ele, dar și de biodisponibilitatea lor (gradul de absorbție și perioada de absorbție). Biodisponibilitatea substanțelor active în comprimate depinde de un șir de factori farmaceutici, cum sînt proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active, proprietățile fizico-chimice și cantitatea substanțelor auxiliare, modul granularii, mărimea presiunii de comprimare, învelișurile utilizate ș. a. De obicei procesul de comprimare constă din mai multe faze, fiecare din ele fiind aptă să modifice viteza și plinitatea eliminării substanțelor active din comprimate, și ca rezultat – eficacitatea lor terapeutică.

Datele cele mai exacte despre biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase pot fi obținute în experiențele *in vivo*, însă aceste cercetări nu pot fi efectuate pentru aprecierea în serie a calității formelor medicamentoase. Pentru o apreciere asemănătoare sîntem nevoiți de a folosi un test trainic, prin experiențele căruia *in vitro* s-ar putea presupune disponibilitatea formelor medicamentoase.

Timpul dezagregării trebuie să fie indicat în monografiile corespunzătoare. Cînd aceste indicații lipsesc, comprimatele trebuie să dezagregheze într-un timp nu mai mare de 15 min., comprimatele acoperite cu învelișuri – nu mai mult de 30 min.

Comprimatele enterosolubile nu trebuie să dezagregheze într-o oră în soluția de acid clorhidric (0,1 mol /l) și după spălarea lor cu apă trebuie să dezagregheze în soluția de natriu hidrocarbonat (pH de la 7,5 pînă la 8,0) nu mai mult de o oră, dacă nu sînt alte indicații în monografiile speciale.

Analiza se efectuează în identificatorul procesului dezagregării de laborator (FS XI, vol.2, p.158) prezentat în fig. 148.

Acest aparat de tipul 545 AK–1 este construit și funcționează în modul următor: pe temelia corpului (1) se instalează termostatul (3) și coloana (7). În termostat se introduce recipientul de sticlă (4) pentru lichid cu capacitatea 1 l, înăuntru cărui pe bară (6) se atîrnă coșulețul cu tuburi (5) pentru comprimate. Coșului i se imprimă mișcări de du-te-vino în plan vertical cu ajutorul

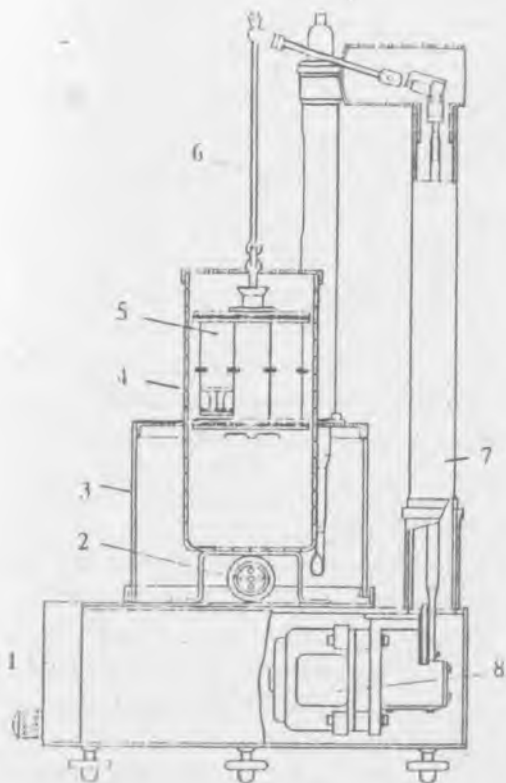


Fig. 148. Identificatorul procesului de dezagregare de laborator. Lămurire în text

mecanismului bielă-manivelă de la motorul electric (8). Numărul de oscilații ale coșului alcătuiește 28–32 cicluri pe minut.

Coșul este alcătuit din două discuri de masă plastică cu diametrul de 90 mm și șase orificii cu diametrul de 24 mm și care sînt dispuse la o distanță egală unul față de altul. În orificiile discului se așază șase tuburi de sticlă cu lungimea $77,5 \pm 0,025$ mm și diametrul interior 21,5 mm, grosimea pereților 2 mm.

La suprafața externă a discului inferior se întărește o sită din oțel inoxidabil cu diametrul ochiurilor de 2 mm. Coșul este înzestrat cu șase discuri din masă plastică, care se introduc în tuburile de sticlă. Masa unui disc 1,8–2,1 g, diametrul – 20 mm, înălțimea – 10 mm. Folosirea discurilor se indică în monografii particulare.

Termostatul reprezintă un vas, în partea inferioară a căruia se află un element de încălzit electric (2). În termostat se instalează un vas în care se efectuează dezagregarea comprimatelor. Camera termostatului se umple cu apă și ocupă 2/3 din volumul ei. În vas se ia apă purificată sau soluție 0,1 mol/l de acid clorhidric sau soluție de hidrocarbonat de natriu cu pH 7,5–8,0) cu temperatura 30°C și se conectează elementul. Temperatura necesară $37 \pm 2^\circ\text{C}$ se instalează și se menține pe tot parcursul experimentului cu un termometru de contact, introdus în termostat. La atingerea temperaturii stabilite se încep determinările. Pentru experiment se iau 18 comprimate. Concomitent se poate determina timpul dezagregării pentru 6 comprimate. Coșul ce coboară în paharul chimic cu lichidul respectiv se instalează astfel, încât prin mișcare să nu se atingă de pereții vasului, apoi se conectează aparatul. Procesul dezagregării se urmărește vizual, comprimatul se consideră dezagregat, dacă toate particulele comprimatului ce s-a desfăcut au trecut prin sita discului inferior (cu excepția resturilor filmelor).

Determinările se fac conform timpului indicat de farmacopee. Toate 6 comprimate trebuie să dezagregheze complet. Dacă unul sau două comprimate n-au dezagregat, se repetă experiența cu cele 12 comprimate rămase. Nu mai puțin de 16 comprimate din 18 trebuie să dezagregheze complet.

Comprimatele trebuie să dezagregheze în timpul prevăzut de farmacopee, dacă monografiile particulare nu indică altfel.

Comprimatele sublinguale se dezagregă pînă la 30 min. în apă, iar cele pentru soluții – tot în apă în 5 min.

Determinarea vitezei de dizolvare a substanțelor active în comprimate. Dezagregarea nu ne dă închipuire despre eliberarea principiilor active din forma medicamentoasă dezagregată și nu permite de făcut concluzii despre biodisponibilitatea lor.

O metodă mai precisă de control este "testul dizolvării". El se efectuează de obicei într-un aparat automat de determinare a dezagregării formelor medicamentoase, însă la intervale egale de timp se analizează cantitatea substanței medicamentoase, ce difuzează din comprimatele întregi sau dezagregate în lichidul dizolvant (apă, 0,1 mol/l soluție de acid clorhidric, 0,1 mol/l soluție de natriu hidroxid, soluții-tampon, sucuri digestive artificiale ș. a.).

Pentru determinarea vitezei de dizolvare au fost propuse diferite aparate. Partea principală a lor este un vas, în care are loc dizolvarea. El poate fi un balon cu fundul plat sau sferic, balon special, chiuvete de dializă, eprubetă etc. Volumul lor variază de la câțiva mililitri pînă la 20 l (cînd se determină solubilitatea substanțelor greu solubile).

Amestecarea în aparate se atinge prin rotația vaselor aparte, folosirea malaxoarelor speciale (cu palete, cilindrice) sau prin mișcarea obiectelor cercetate în lichidul dizolvant. Aceasta se atinge prin amplasarea obiectelor în regiunea în mișcare a aparatului, care reprezintă un cilindru perforat, așa-numitul "coș", sau un tub cu fundul perforat, care se mișcă rotativ sau du-te-vino.

Viteza amestecării influențează puternic viteza de dizolvare. De aceea este necesar de controlat numărul rotațiilor malaxorului. Se consideră optim acel număr de rotații, care atinge o corelație bună între cercetările *in vitro* cu cele *in vivo*.

Viteza de dizolvare a substanțelor medicamentoase se determină la temperatura de 37°C. Acesta, probabil, este unicul parametru *in vivo*, care poate fi ușor reprodus în laborator. Vasul de dizolvare aproape în toate aparatele se cufundă într-o baie de apă unde cu ajutorul diferitelor tipuri de termostate se menține temperatura constantă în limitele de $37 \pm 1,0^\circ\text{C}$.

Un neajuns însemnat al "testului dizolvare" este timpul îndelungat de măsură. Timpul necesar pentru efectuarea acestor determinări, desigur, depinde de solubilitatea substanței medicamentoase și de metoda de analiză, folosită pentru determinarea cantitativă în soluție. De obicei, pentru determinarea vitezei de dizolvare a unui comprimat se cere nu mai mult decît o oră.

Însă pentru fiecare serie se analizează nu mai puțin de 5 comprimate aparte. În corespundere cu DTN seria se consideră satisfăcătoare, dacă în medie nu mai puțin de 75% de substanță activă pe care o conține comprimatul se va dizolva în apă timp de 45 min. fiind amestecat cu 100 rotații/min.

Pentru determinarea vitezei de dizolvare a substanțelor active din comprimate se folosește aparatul "coșul rotitor" (CT-64-7-298-78) sau al firmei "Erweka" (fig. 149).

Aparatul este alcătuit dintr-un vas cu mediul de dizolvare (5) confecționat din sticlă neutră. Înălțimea vasului 16 cm, diametrul interior 10 cm, volumul nominal 1000 ml. Vasul se acoperă cu capac (1), înzestrat cu 4 deschizături: prin cea centrală trece axul motorului cu coșul (6), în alta se introduce termometrul (2), iar altele două sînt folosite pentru luarea probelor la analiză și împlinirea adecvată a cantităților mediului dizolvant,

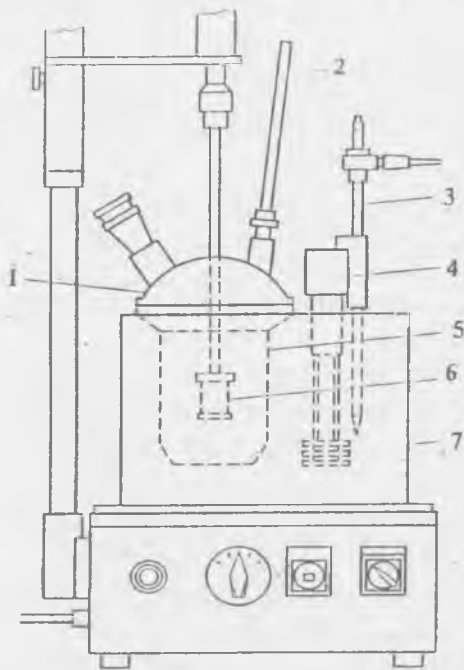


Fig. 149. Schema aparatului "coșul rotitor" al firmei "Erweka". Lămurire în text

zis, care se unește cu ajutorul clemelor cu partea sa superioară și mecanismul de rotație al motorului electric. Coșul cu comprimatul ce se studiază se afundă în vasul cu lichidul dizolvant, astfel încât distanța pînă la fundul vasului va fi 20 ± 2 mm. Vasul se acoperă cu capacul, apoi se pornește rotația coșului, regimul căreia este indicat în monografia corespunzătoare sau este egală cu 100 tur/min.

Peste 45 min. sau peste timpul indicat în monografia concretă se ia cu pipeta proba pentru analiză. Soluția se filtrează prin filtrele "Vladipor" de marca "MFA-2A-Nr. 2 (CT 6-05-221-483-79) ori "Milipor" cu diametrul porilor $0,45 \mu\text{m}$. În filtrat se determină cantitatea substanței, ce a trecut în soluție, prin metode analitice prevăzute pentru determinarea cantitativă a substanței active în forma medicamentoasă sau pe altă cale, care este destul de exactă.

Determinarea rezistenței mecanice. Solicitățile la probele de rezistență pot fi clasificate în dependență de modul de aplicare a forței: tracțiune, compresie, lovire, rostogolire, forfecare, încovoiere, abraziune etc.

Vasul se umple cu lichidul ales și se introduce în termostatul (7), înzestrat cu un element electric de încălzire a apei (4), malaxor și termometru de contact (3), care menține în timpul experienței temperatura constantă de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Înainte de lucru termostatul se umple cu apă purificată. Temperatura necesară se menține cu ajutorul termometrului de contact. Aparatul se conectează; turația axului motorului și becul indicator roșu arată că are loc încălzirea. Conectarea periodică și deconectarea becului-regulator arată că termostatul lucrează bine. Temperatura lichidului dizolvant se controlează după termometrul (2) introdus în locașul standard.

Comprimatul ce se studiază se introduce în coșul propriu-

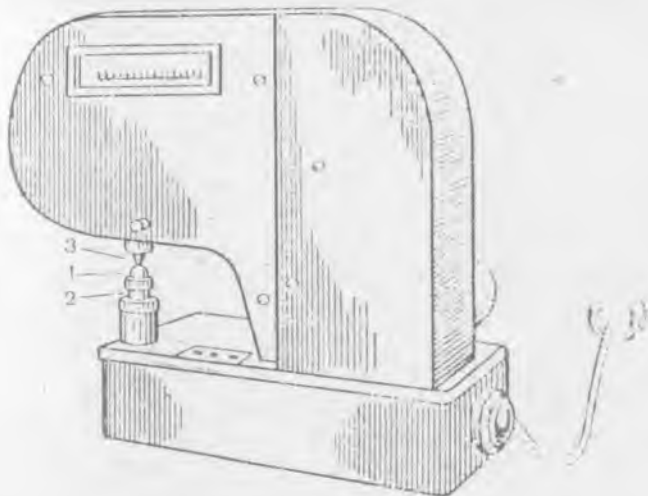


Fig. 150. Aparatul "Erweka" tip 1VT. Lămurire în text

Comprimatele trebuie să aibă o coeziune suficientă pentru a-și păstra integritatea la manipulările din timpul fabricației, ambalării, transportului sau stocajului.

Rezistența nu poate depăși anumite limite, deoarece s-ar compromite proprietățile de dezagregare a comprimatului, cedarea substanțelor active și însăși eficacitatea produsului. De aceea, proprietățile de rezistență și dezagregare trebuie interpretate simultan, deoarece sînt antagoniste.

Nici o farmacopee nu prevede probe normate pentru rezistența mecanică a comprimatelor. Aceasta este și o urmare a faptului că există o serie de caracteristici diferite ale comprimatelor grupate sub denumirea generală de rezistență.

Rezistența mecanică sau duritatea comprimatelor se apreciază prin metode numeroase și diferite.

O metodă empirică este aceea de a lăsa comprimatul să cadă de la o înălțime de circa 1 metru pe o suprafață de lemn. Comprimatul trebuie să-și păstreze integritatea.

Datele obținute cu ajutorul aparatelor sînt mai acceptabile. Există numeroase aparate destinate acestui scop. În general, duritatea este determinată în baza greutății suportate la rupere exprimată în kg.

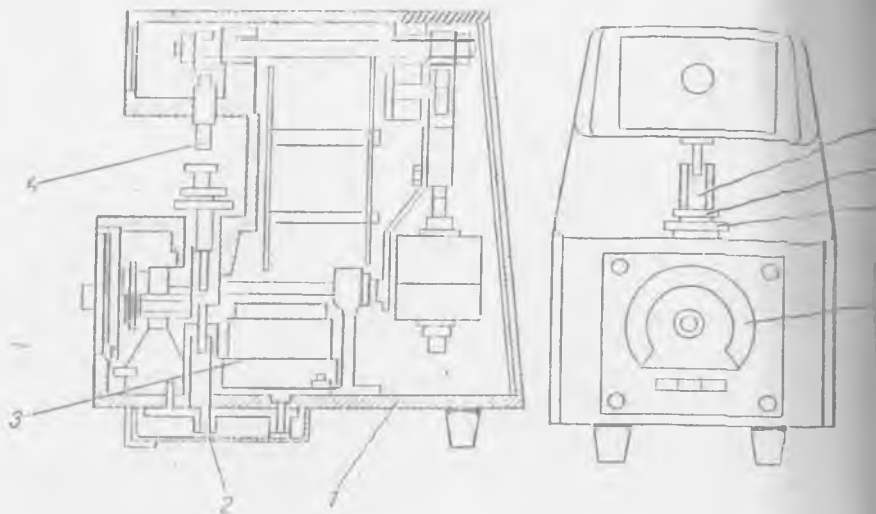


Fig. 151. Aparatul PIT-20: 1 — corp; 2 — șurub; 3 — motor electric; 4 — tijă; 5 — riglă; 6 — masă; 7 — contrapiuliță; 8 — panou

Prin rezistența la rupere se înțelege rezistența pe care o opune comprimatul pe un suport în timp ce asupra lui activează o bară, care îl presează pînă la rupere. Forța mecanică necesară ruperii este măsurată cu dinamometrul.

Au fost inventate diferite dispozitive care exercită și înregistrează presiunea de rupere în condiții normale. Trei tipuri de asemenea aparate diferă între ele în dependență de modul în care se exercită presiunea necesară pentru ruperea comprimatului. Unele diferențe apar ca rezultat al direcției în care se exercită presiunea care poate fi radială, cînd comprimatul este presat pe părțile laterale diametral opuse, sau axială, cînd forța este perpendiculară pe fața comprimatului.

Aparate cu greutate. Cu aceste dispozitive se determină greutatea suportată la rupere, exprimată în kg.

Dispozitivul "Erweka" tip TVT este un aparat semiautomat ușor de manevrat (fig. 150). Datorită unei greutăți cursor, un piston cu extremitatea sferică (3) presează comprimatul (1) așezat vertical într-un lăcaș scobit interșarjabil (2), fixat pe un suport. Presiunea este exercitată de o greutate cursor generată de un motor. Creșterea presiunii se face lent și uniform. Cînd se produce ruperea, motorul se întrerupe. Un ac indicator solidar cu mișcarea indică pe scară presiunea. Scara este de la 0 pînă la 15 kg și subdivizată din 250 în 250 g. Două

butoane comandă pornirea aparatului și revenirea la poziția 0, iar al treilea, oprirea dacă este necesară.

Acest dispozitiv perfecționat este mult utilizat atât în producție, cât și în cercetarea științifică.

Aparate cu resort. Dintre aceste dispozitive face parte aparatul ICȘCFH. Presiunea în el este exercitată de un arc. Comprimatul se așază într-un suport fix "pe o coastă" și asupra lui se acționează pe direcție radială cu un șurub, care este acționat manual pînă la ruperea comprimatului. Șurubul este comandat de un arc și în legătură cu o scară pe care se înregistrează presiunea de la 0 pînă la 15 kg.

În dispozitivul PIT-20 (fig. 151) sfărîmarea comprimatului are loc în poziția "pe o coastă" pe masa aparatului. Presiunea este exercitată de o greutate, care este instalată pe o pîrghie. Cînd comprimatul se sfărîmă, greutatea se abate de la poziția verticală.

Aparatul fixează forța distrugătoare pînă la 200 N.

Indicele rezistenței mecanice se calculează din relația:

$$K = \frac{P}{d \cdot h} \text{ MPa,}$$

unde K — indicele rezistenței; P — greutatea care sfărîmă comprimatul, kg; d — diametrul, m; h — înălțimea comprimatului, m. Indicele rezistenței trebuie să fie în limitele 0,45–1,20 MPa.

Determinarea friabilității. Friabilitatea comprimatelor este proprietatea de a rezista la manipulare, frecare, rostogolire. Friabilatorul se compune dintr-o tobă rotativă de plexiglas, cu diametrul de 30 cm și o grosime de 4 cm, în care rostogolirea și căderea comprimatelor sînt realizate de niște spatule. Toba se rotește acționată de un motor sincron cu 20 tur/min. Toba în aparatul 545-P-AK-8 (fig. 152) și firmei "Erweka" are 12 spatule.

Rotindu-se, spatulele tobei ridică comprimatele astfel încît ele se freacă de pereții tobei și la fiecare turație a tobei cad de la o înălțime de cîțiva centimetri. Aparatele lucrează semiautomat.

Pentru determinarea friabilității 10 comprimate desprăfuite se cîntăresc exact (0,001 g) și se introduc în tobă, se închide capacul și conectînd motorul electric, toba se rotește 4–5 min. (100 de turații). După aceasta motorul se oprește. Comprimatele mai puțin rezistente se sparg sau se uzează la margini. Uzura se exprimă în procente.

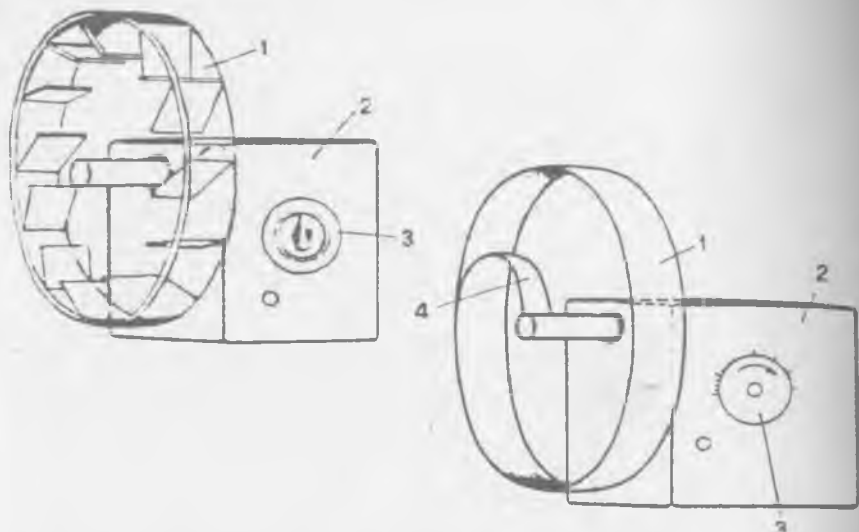


Fig. 152. Friabilatoare: 1 – tobă; 2 – motor electric; 3 – releu al timpului; 4 – disc în formă de arc

$$F = \frac{P_{in} - P_{fin}}{P_{in}} \cdot 100\%,$$

unde F – friabilitatea (duritatea la frecare); P_{in} – masa comprimatelor inițial, kg; P_{fin} – masa comprimatelor după cercetare, kg.

Experimentările au demonstrat că limita maximă de friabilitate admisă este 3% (FS XI). Peste aceste cifre rezistența comprimatelor este nesatisfăcătoare.

18.14. AMBALAREA ȘI CONSERVAREA COMPRIMATELOR

Comprimatele se ambalează în flacoane și tuburi de sticlă, flacoane de material plastic, tuburi metalice și în folii de celofan, material plastic sau aluminiu (staniol) impregnate prin sudură, fiecare comprimat având astfel un ambalaj propriu. Ambalarea între două foi este mult mai igienică decât cutiile, sînt destul de estetice și, în unele cazuri, de exemplu, la folosirea foliilor de aluminiu, asigură o bună protecție a substanțelor active de agenții atmosferici.

Ambalarea în folii poate fi de tip diferit și din diferite foi. Actualmente, comprimatele deseori sînt presate în două folii de cositor sau una din polivinilclorid, iar alta din cositor.

Numărarea comprimatelor în flacoane și tuburi. Numărarea este mecanizată. Principiul de lucru al mașinilor constă în aceea că comprimatele din buncăr printr-un vibrator nimeresc pe un disc cu un număr determinat de perforații aranjate în rînd radial și se umplu. Aceste cuiburi aranjate pe disc au sub ele un suport care menține comprimatele în cuib. Pe măsura rotirii discului, la un moment dat suportul inferior devine abrupt și comprimatele cad pe un jgheab de unde nimeresc în flacon sau în tubul de culegere.

Ambalarea (blister) în contur de fag. Ambalarea comprimatelor în contur de fag se efectuează cu ajutorul a două folii: pelicula din care prin formarea termică se obțin cuiburile și alta de cositor – cu care se închid cuiburile după completarea lor cu comprimate.

Dintre mașinile străine în acest scop se folosesc automatele de ambalare ale firmelor "Hassia" și "Hofliger-Harg" (Germania).

Toate aceste automate, avînd detalii constructive diferite, funcționează pe același principiu.

Materialul cel mai răspîdit, folosit pentru efectuarea ambalajului blister, este polivinilcloridul rigid (slab plastifiant). Grosimea foliilor trebuie să fie în limitele 0,2–0,35 mm. Această peliculă ușor se prelucrează și se încheie prin sudarea termică cu diferite materiale (cositor, hîrtie, carton etc.). Este materialul cel mai răspîdit, folosit pentru ambalarea comprimatelor nehiproscopice, drajeurilor și capsulelor.

Asociația Științifică și de Producere "Progress" a elaborat și livrează cîteva tipuri de mașini pentru ambalarea comprimatelor în pelicule de poli-meri și foi de staniol.

Aceste mașini au același principiu de funcționare: formează cuiburile în pelicule, în care se așază comprimatele, apoi sudează termic pelicula cu foaia de staniol, tipărește prin imprimare termenul de valabilitate și taie ambalajele finite, mărunțește rebutul.

Se deosebesc aceste mașini prin metoda de formare termică a peliculei. Există metoda continuă și metoda în ciclu.

La formarea continuă (fig. 153) pelicula (1) continuă nimeriște pe toba de formare a cuiburilor prin vid (2), unde mai întîi se încălzește cu raze infra-roșii sau electrice pînă la o stare plastică (3), apoi cu ajutorul vidului este aspirată în cuiburile tobei, luînd forma lor. Mai departe are loc încărcarea cuiburilor cu comprimate din buncăr (4). Pelicula se acoperă cu altă peliculă

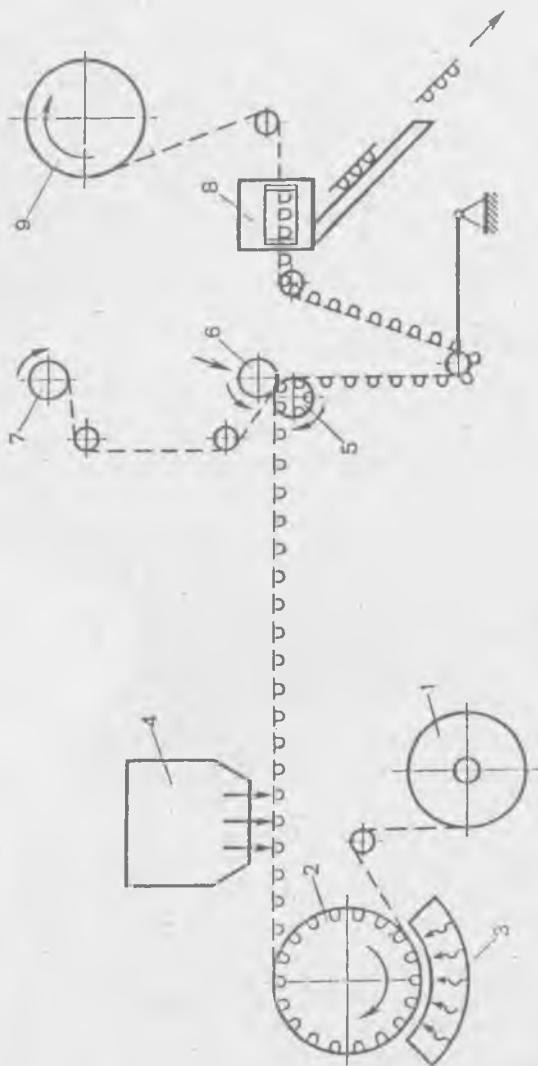


Fig. 153. Principiul de lucru al automatului de ambalare continuă a comprimatelor în pelicule de polimer și cositor. Lămurire în text

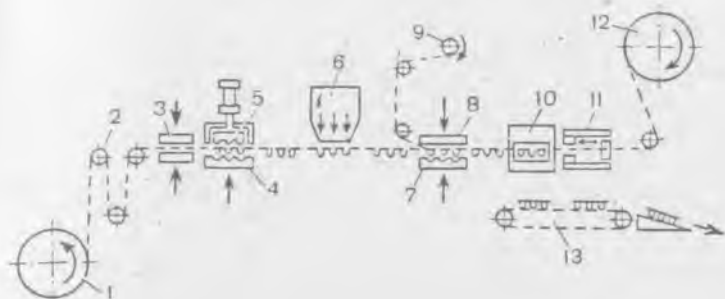


Fig. 154. Principiul de lucru al automatului de formare ciclică a conturului de fag. Lămurire în text

din staniol, care se deapănă de pe rulou (7) și cu ajutorul a două tobe de sudare termică – rece (5) și fierbinte (6) – se încheie cu ea. Fișia obținută se taie cu un dispozitiv (8) prin presare. Ambalajele finite curg pe jgheab din automat, iar fișia cu creștături rămasă se deapănă pe ruloul (9) care se înlătură din automat.

La formarea cuiburilor (fagurilor) prin metoda în ciclu (fig. 154) pelicula (1) se mișcă periodic din contul dispozitivului de acționare (2) și nimerește în sectorul de încălzire (3). Pelicula încălzită trece mai departe într-un dispozitiv, alcătuit dintr-o presă cu matrițe (4) și camera cu poansoane (5). Procesul de formare are loc astfel: camera se închide cu matrițele și pelicula se fixează la perimetru. Dacă forma cuiburilor este adâncă, mai întâi se obțin cuiburile cu poansoane mecanice, apoi în cameră se suflă aer comprimat, care fixează pelicula pe pereții matriței. Matrițele se răcesc cu apă. Venind în contact cu ele, pelicula se răcește și reia forma matrițelor. În ciclul următor cuiburile se încarcă cu comprimate din buncăr (6). Pelicula se acoperă cu staniol sau hîrtie de pe rulou (9) și se sudează termic între placa superioară fierbinte (8) și cea inferioară rece (7). Placa inferioară susține pelicula doar în locurile de sudare. Din banda obținută se taie ambalajele la presă (10). Banda se trage prin dispozitiv (11), resturile, ca și în cazul automatului precedent, se înfășoară pe rulou (12). Ambalajele tăiate trec pe transportor (13) și sînt evacuate din automat.

Ambalajele fără contur reprezintă o bandă dublă sudată termic sub formă de grătare, în locurile nesudate ale căreia se află comprimatele. În calitate de material servește celofanul, acoperit cu lacuri, care se sudează sub acțiunea temperaturii, și pelicula laminată. Pentru ambalarea comprimatele în pelicule de celofan se folosesc automate de tipul A1-AU3-T și A1-AU4-T. Ran-

Conservarea comprimatelor. Comprimatele se conservează în ambalajul corespunzător, în loc uscat, și dacă este nevoie în loc rece, ferit de lumină.

Capitolul 19

CAPSULE GELATINOASE (Capsulae gelatinosae)

Capsulele gelatinoase prezintă învelișuri de gelatină care servesc pentru administrarea prin înghițire a medicamentelor. Ele constituie una din formele cele mai răspândite pentru administrarea medicamentelor pe cale orală. În mediul gastrointestinal capsulele se dizolvă și pun în libertate conținutul. Învelișul de gelatină poate conține plastifianți inerți, agenți tensioactivi, conservanți, coloranți și pigmenți. Actualmente deosebim de asemenea și capsule rectale, vaginale etc.

Spre deosebire de drajeuri și comprimate, în capsule substanța activă și eventual aditivii sînt neaglomerați, ceea ce permite punerea în libertate a conținutului imediat după dizolvarea sau înmuierea învelișului.

Scopul inițial al utilizării capsulelor a fost mascarea gustului neplăcut și ușurarea administrării. Astăzi prevalează opinia că biodisponibilitatea medicamentelor sub formă de capsule este superioară celorlalte preparate solide de uz oral. Capsulele prezintă avantajul unei dozări exacte a substanțelor corespunzătoare și o posibilitate agreabilă de administrare.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereților. Se disting două grupe: capsule gelatinoase elastice sau moi și capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

Forma capsulelor gelatinoase este prezentată în fig. 156. Capsulele gelatinoase moi au o formă sferică, ovalară, alungită sau cilindrică și au dimensiuni diferite, capacitate de pînă la 1,5 ml, cu sau fără îmbinări. În ele pot fi încapsulate substanțe medicamentoase lichide sau sub formă de pastă. Capsulele cu capacitatea 0,1–0,2 ml cu soluții uleioase sînt numite uneori perle (*perla gelatinosae*), iar cele cu gît alungit – tubatine (*tubatinae*), din care este ușor expulzat conținutul tăind capătul (sînt destinate pentru copii).

În funcție de modul de preparare, capsulele gelatinoase pot fi clasificate în: capsule obținute prin scufundare (imersie); capsule ștanțate; capsule obținute prin picurare.

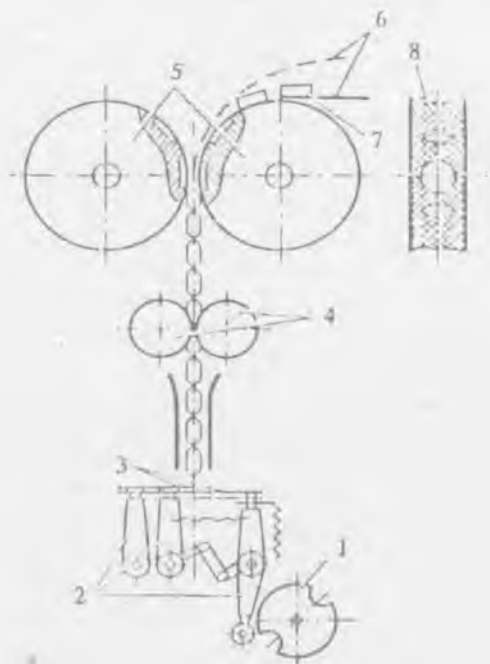


Fig. 155. Principiul de lucru al automatului de ambalare a comprimatelor în ambalaj fără contur de fag (model A1—AU2—T): 1 — camă; 2 — sistemul de pîrghii pentru acționarea foarfecelor; 3 — foarfece; 4 — cursor; 5 — tobe de sudare; 6 — foi de celofan; 7 — comprimat; 8 — suprafața striată a tobelor de sudare

damentul automatelor constituie 615—1000 comprimate pe minut. Dimensiunile comprimatelor: diametrul nu mai mare de 12 mm, înălțimea 4 mm. Al doilea model de automate se deosebește de primul prin faptul că conține un dispozitiv pentru numărarea ambalajelor. Automatul de tipul A1—AU2—T (fig. 155) funcționează în modul următor. Comprimatele din buncărul supus vibrațiilor se transmit la un dispozitiv cu distanță, care aranjează comprimatele în două rînduri la un anumit interval pe banda de celofan inferioară. Deasupra benzii de celofan se așază banda a doua. Trecînd printre tobele de sudare, benziile de celofan se sudează, apoi se taie în ambalaje cu un anumit număr de comprimate. Atît ambalarea în contur de fag, cît și ambalajele fără contur nu asigură o etanșeitate completă.

Conservarea comprimatelor. Comprimatele se conservează în ambalajul corespunzător, în loc uscat, și dacă este nevoie în loc rece, ferit de lumină.

Capitolul 19

CAPSULE GELATINOASE (Capsulae gelatinosae)

Capsulele gelatinoase prezintă învelișuri de gelatină care servesc pentru administrarea prin înghițire a medicamentelor. Ele constituie una din formele cele mai răspândite pentru administrarea medicamentelor pe cale orală. În mediul gastrointestinal capsulele se dizolvă și pun în libertate conținutul. Învelișul de gelatină poate conține plastifianți inerți, agenți tensioactivi, conservanți, coloranți și pigmenți. Actualmente deosebim de asemenea și capsule rectale, vaginale etc.

Spre deosebire de drajeuri și comprimate, în capsule substanța activă și eventual aditivii sînt neaglomerați, ceea ce permite punerea în libertate a conținutului imediat după dizolvarea sau înmuierea învelișului.

Scopul inițial al utilizării capsulelor a fost mascarea gustului neplăcut și ușurarea administrării. Astăzi prevalează opinia că biodisponibilitatea medicamentelor sub formă de capsule este superioară celorlalte preparate solide de uz oral. Capsulele prezintă avantajul unei dozări exacte a substanțelor corespunzătoare și o posibilitate agreabilă de administrare.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereților. Se disting două grupe: capsule gelatinoase elastice sau moi și capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

Forma capsulelor gelatinoase este prezentată în fig. 156. Capsulele gelatinoase moi au o formă sferică, ovalară, alungită sau cilindrică și au dimensiuni diferite, capacitate de pînă la 1,5 ml, cu sau fără îmbinări. În ele pot fi încapsulate substanțe medicamentoase lichide sau sub formă de pastă. Capsulele cu capacitatea 0,1–0,2 ml cu soluții uleioase sînt numite uneori perle (*perla gelatinosae*), iar cele cu gît alungit – tubatine (*tubatinae*), din care este ușor expulzat conținutul tăind capătul (sînt destinate pentru copii).

În funcție de modul de preparare, capsulele gelatinoase pot fi clasificate în: capsule obținute prin scufundare (imersie); capsule ștanțate; capsule obținute prin picurare.



Fig. 156. Forma capsulelor gelatinoase

19.1. SCURT PARCURS ÎN ISTORIA DEZVOLTĂRII CAPSULELOR

Capsula vine din latinește, *Capsula*, ceea ce înseamnă "înveliș, cutie, membrană". Incorporarea medicamentelor în înveliș demult frământa atenția savanților.

Primele informații în acest domeniu datează din 1833. Acesta a fost patentul farmaciștilor Mothes și Dublanc din Paris, care au folosit o metodă originală pentru prepararea capsulelor gelatinoase moi prin scufundarea săculețelor de piele, pline cu mercur (care aminteau forma capsulelor), în gelatină topită.

În 1848 englezul James Murdock a descris tehnologia preparării capsulelor tari cu capac.

În 1877 în S.U.A. Hubel a construit un automat pentru prepararea capsulelor prin metoda imersării și pentru prima dată au fost preparate capsule în cantități enorme.

În 1933 au fost deschise primele uzine de fabricare a capsulelor la firma americană "Scherer" în Detroit.

O atenție deosebită a fost acordată capsulelor în anii 50, când au fost descoperite și introduse pe larg în medicină antibioticele cu miros neplăcut și gust amar. Prepararea industrială a capsulelor în acești ani a crescut simțitor, mai ales în S.U.A., Anglia, Japonia, Germania și se dezvoltă cu pași însemnați în prezent.

Actualmente producerea internațională a capsulelor a atins un nivel deosebit. Bunăoară, după datele firmei suedeze "Capsugel", anual în lume se prepară peste 60 miliarde capsule, din care mai mult de 20 miliarde revin celor moi. Numai firma "Leiner" din Anglia livrează anual peste 300 mln. cap-

sule gelatinoase moi, mai mult de 60 denumiri, uzina "Slough" din S.U.A. – 4 miliarde capsule gelatinoase tari. În S.U.A. se folosesc îndeosebi capsule tari, în Europa, invers – cele moi.

Industria farmaceutică livrează în capsule gelatinoase tari următoarele antibiotice: tetraciclina, clortetraciclina, levomicetina, lincomicina, natriu oxaciclina, ampicilina, rifampicina, natriu dicloxiciclina, ampioxul, antibiotice cu vitamine etc.

În capsule gelatinoase moi se produc următoarele preparate: uleiul de ricin, olimetina, extractul de ferigă, vitaminele A și E etc.

19.2. PREPARAREA GELATINEI

Pentru prepararea gelatinei se folosește îndeosebi materia primă ce conține collagen. Acestea sînt oasele, ligamentele, cartilajele vitelor mari cornute și pielea de porc. Vîrsta animalelor trebuie să fie optimă: 1,5 ani pentru porci, 2–3 ani pentru bovine. Cu mărirea vîrstei animalelor randamentul, vîscozitatea și temperatura de topire a gelatinei se micșorează.

În dependență de metoda prelucrării materiei prime se deosebesc două metode de preparare a gelatinei: bazică și acidă. Gelatina prelucrată prin metoda acidă cu punctul izoelectric la pH 7–9 se numește tip A. Gelatina obținută prin metoda bazică a materiei prime este cunoscută ca tip B cu punctul izoelectric la pH 4,7–5.

Mai răspîdită este gelatina bazică. Metoda bazică de preparare include două etape: etapa cenușării și etapa denaturării proteinelor. În prima etapă materia primă fragmentată ce conține collagen se cenușărește multe zile – prin prelucrare cu soluție de calciu hidroxid pentru separarea grăsimilor, proteinelor balast, micopolizaharidelor. Materia primă ce conține collagen se afîinează, are loc hidroliza grupelor amide de collagen, formînd amoniac și descompunerea hidrolitică a collagenului – distrucția internă ca rezultat al descompunerii parțiale a legăturilor polipeptide ale collagenului în altele mai scurte.

În etapa a doua semifabricatul cenușărit se spală cu apă, se acidulează puțin și se fierbe la temperatura 60–95°C. Are loc denaturarea proteinelor, care este însoțită de ruperea legăturilor de hidrogen. Pentru a evita descompunerea mai adîncă a collagenului pînă la polipeptide, aminoacizi și amine, temperatura de fierbere nu trebuie să depășească 95°C.

Zeama de gelatină se filtrează, se concentrează în aparatele sub vid, se răcește și se usucă. Gelatina uscată (umiditatea nu mai mare de 16%) se

macină. Dezavantajul metodei bazice este timpul îndelungat de cenușărire ce permite hidroliza puternică a collagenului pînă la produse micromoleculare, care micșorează calitatea gelatinei.

Mai modernă se consideră metoda acidă de preparare a gelatinei. Materia primă se prelucreează cu acizi diluați, făcînd-o să turgescieze mai tare, nivelul maxim este la indicele pH de 2,4. Ca și la cenușărire aici au loc procese care stimulează afinarea collagenului (turgescierea, dizolvarea polizaharidelor etc.). Astfel, prin metoda acidă materia primă fără cenușărirea prealabilă este supusă unei acțiuni de scurtă durată a acizilor minerali și în prezența catalizatorilor de hidroliză se fierbe la 60–90°C. Metoda este mai economică și gelatina este cu un gel mai trainic și vîscozitate mai înaltă, însă cere reglarea pH-ului în limite foarte mici. În funcție de materia primă și metoda de preparare, proprietățile fizico-chimice și mecanice ale gelatinei se schimbă. După aspectul exterior gelatina reprezintă niște plăci sau granule incolore sau puțin gălbui, străvezii, fără gust și miros.

Gelatina este un produs al collagenului hidrolizat parțial – substanță pe larg răspîdită în natură, partea principală a țesutului cartilaginos.

La baza moleculei proteinice a gelatinei este catena polipeptidă, alcătuită din 19 aminoacizi, principalii dintre care sînt glicina, prolina, oxiprolina, glutamina, argina, lizina. Aminoacizii sînt legați cu legătura peptidă CO-NH.

Gelatina se caracterizează prin conținutul procentual al cenușei, azotului total și cel amid, hidroxiprolina, prolina și glicina. Conținutul hidroxiprolinei se poate considera indicele purității gelatinei, care determină proprietățile tehnologice: vîscozitatea și tăria gelului. Acești indici depind unul de altul: cu cît mai mare este tăria gelului, cu atît mai mare este vîscozitatea și temperatura de topire, și de asemenea proprietatea gelatinei de a absorbi apa prin turgesciere. De menționat că vîscozitatea, spre deosebire de temperatura de topire, depinde de masa moleculară a gelatinei. Conținutul cenușei probelor de gelatină și transparența relativă sînt invers proporționale.

La prepararea capsulelor se acordă o mare atenție calității gelatinei. Foarte însemnați sînt așa indici ca vîscozitatea și micșorarea vîscozității, tăria gelului, pH-ul, mărimea particulelor de gelatină, transparența, substanțele reducătoare, impuritățile anorganice, puritatea bacteriologică etc.

Tăria gelului determină duritatea membranei capsulei. Culoarea gelatinei influențează culoarea capsulelor; calitățile cele mai înalte sînt colorate în slab gălbui. Un indice însemnat este pH-ul gelatinei, deoarece în dependență de acesta se schimbă stabilitatea nuanței culorii și vîscozitatea gelului. Substanțele reducătoare trebuie strict limitate, deoarece reacționează cu coloranții, schimbînd culoarea.

Cerințele și indicii mai însemnați ai gelatinei sînt: vîscozitatea nu mai mică de 3,3°E; micșorarea vîscozității nu mai mult de 20% la temperatura de 40°C timp de 24 ore; tăria gelului nu mai puțin de 1500 g, mărimea optimă a pH-ului 5,2–5,7; mărimea și omogenitatea particulelor de la 0,5–3,5 (nu mai mari de 5 mm); lipsa impurităților și a diferitelor fragmente metalice; invazia microbiană redusă.

19.3. PREPARAREA CAPSULELOR PRIN IMERSIE

Este un procedeu clasic în care operația se realizează în patru stadii de lucru: prepararea masei gelatinoase; obținerea capsulei; umplerea capsulei; închiderea capsulei. Se lucrează manual sau semiautomat, folosind forme metalice.

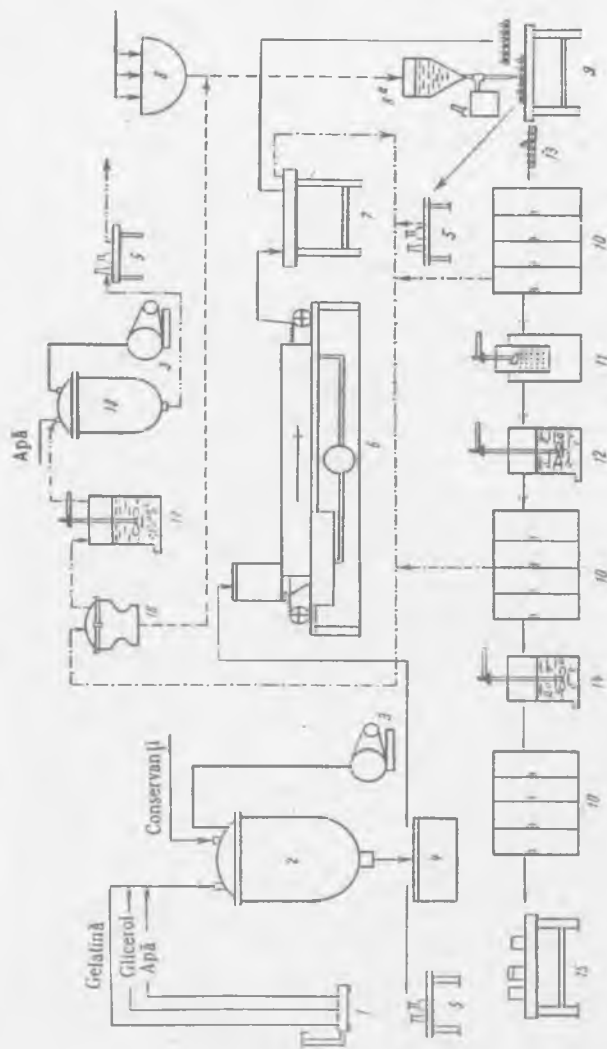
Marea majoritate a formulelor sînt constituite din gelatină, glicerină și apă. Cantitățile pot varia în funcție de proprietățile fizico-chimice ale gelatinei și mai ales de vîscozitatea soluțiilor. Desigur că proporția de gelatină este determinată și de forma, mărimea și mai ales rigiditatea pereților capsulelor. Unele formule prevăd prezența unui conservant, colorant etc.

Exemple de formule

Componentele	Tipuri de capsule		
	Moi	Semimoi	Semidure
Gelatină	41,1	43,5	47,6
Glicerină	30,1	24,6	17,5
Apă	28,8	31,9	34,9

Procesul este bazat pe următoarele operații (fig. 157): 1) prepararea masei gelatinoase; 2) prepararea pereților capsulelor deschise la un capăt; 3) umplerea capsulelor; 4) sudarea; 5) controlul capsulelor; 6) uscarea capsulelor; 7) lustruirea și spălarea; 8) regenerarea capsulelor rebutate.

Prepararea masei gelatinoase. Se cîntăresc (1) toate ingredientele conform prescripției într-un reactor închis (2), înzestrat cu cămașă de apă, regulator automat al temperaturii, malaxor-ancoră și cu palete, se introduc apa și glicerol. Temperatura amestecului se aduce la 70–75°C, se adaugă o cantitate calculată de conservant (nipagin și nipasol) și se dizolvă punînd în funcție malaxorul. Temperatura apei se ridică la 82–84°C, se adaugă gelatina și se



- Prepararea capsulelor de gelatină
- - - Capsulele rebutate la regenerare
- Solutia preparatului
- Pereții capsulelor rebutate după separarea subatunilor medicamentuoase

Fig. 157. Linia în flux de preparare a capsulelor prin imersie. Lămurire în text

amestecă conținutul reactorului pînă la dizolvarea completă a gelatinei. Masa obținută se menține la temperatura 83–84°C timp de 2 ore, amestecînd-o continuu.

Cînd fierberea s-a terminat, pentru a înlătura aerul din amestec, la reactor se unește o pompă cu vid (3). Aspirația se efectuează mai întîi încet, conectînd și întrerupînd ventilul (robinetul) în linia cu vid pentru a exclude izbucnirea spumei masei, iar în ultimele cîteva minute, robinetul liniei cu vid se deschide complet. Înlăturarea aerului din masă are loc 15–30 min., apoi vidul se întrerupe și în reactor se dă drumul la aer. Astfel masa se lasă pe fundul reactorului. Masa gata se transferă într-un termostat special (4) și se lasă pentru stabilizare 24 de ore la 45°C. După aceasta se controlează proprietățile fizico-chimice ale masei (5). Apoi masa se trece la linia formării capsulelor gelatinoase.

Prepararea pereților capsulelor. Masa gelatinoasă controlată după proprietățile fizico-chimice din termostat se trece în baia pentru imersie, montată pe transportorul-frigider (6), unde cu ajutorul limitatorului se menține nivelul constant al masei. Surplusul se scurge în alt termostat, care, după ce se umple, își schimbă locul cu primul, și masa din el din nou trece la imersie. Ambele termostate și baia pentru imersare sînt înzestrate cu cămăși de apă și încălzire electrică, unde temperatura (18–47°C) se menține automat cu ajutorul termoregulatorului.

Pereții capsulelor gelatinoase se formează cu ajutorul ramelor-forme de imersie. Formele reprezintă niște țăruiși din duraluminu de formă ovală (înălțimea 21 mm, diametrul 10 mm), fixați pe o ramă în număr de 28 bucăți la distanța 50 mm unul de altul.

Înainte de imersie, rama cu formele se ține în frigider 5–6 min. la temperatura de 3–8°C. Rama răcită, unsă în prealabil cu un strat subțire de ulei de piersici, se scufundă încet în baia de imersie umplută cu masa caldă, apoi lent se scoate, se lasă să se scurgă surplusul masei și se întoarce cu formele în sus, din nou se introduce în frigider pentru gelatinizare timp de 10–15 min. (concomitent ramele se mișcă pe transportor).

Înălțimea totală a învelișurilor cu tot cu gît nu trebuie să depășească 26–28 mm. În timpul gelatinizării învelișul pierde circa 1,5–2,3% apă, devine elastic. Grosimea și masa învelișului depind de temperatura de imersie, vîscozitatea masei gelatinoase, temperatura de răcire și gelatinizare. Masa învelișului trebuie să fie în limitele 0,85–0,9 g, grosimea învelișului crud – 0,5–0,6 mm. Rama răcită se scoate din frigider, învelișurile se scot manual (7), se așază pe o tablă de aluminiu, care are 12 cuburi. Cînd se scot de pe formă,

învelișurile cu prelingeri se rebutează cele cu bule de aer și de asemenea rupte, se rebutează. Învelișurile rebutate trec printr-o centrifugă specială (16) pentru regenerarea de mai departe. Învelișurile așezate pe tablă trec la umplere (9).

Umplerea capsulelor. Operația se face prin diferite procedee, în dependență de starea de agregare a substanței active și de numărul de capsule preparate.

Capsulele goale se sprijină pe suporturi speciale cu orificiul în sus. La uzină cu acest scop se folosește un dozator electronic propus de V.Rakov, destinat dozării lichidelor cu diferite vîscozități, preparate în vas (8).

Dozatorul înzestrat cu tuburi de cauciuc are la extremitate pipete pe care laborantul le introduce în capsulele goale. Dozarea se face automat. După umplere capsulele gelatinoase imediat trec la sudare (productivitatea umplerii capsulelor cu ajutorul dozatorului – 5000 capsule pe oră).

Sudarea capsulelor. Această operație se efectuează direct pe suportul (13) unde sînt așezate capsulele cu ajutorul ciocanului electric de lipit. Fiind încălzit pînă la 55–65°C, ciocanul manual se rotește în jurul orificiului capsulei, îl topește. Masa topită închide ermetic gîtul capsulei. Calitatea sudării depinde de temperatura ciocanului, vîscozitatea masei gelatinoase, de temperatura de gelatinizare a învelișului.

Controlul capsulelor. Capsulele gelatinoase moi trebuie să fie elastice, relativ transparente, nu trebuie să aibă bule de aer sau impurități mecanice. Închiderea trebuie să fie netedă, rotunjită, substanțele dozate exact. Se rebutează capsulele ce curg (fiind ușor apăsate cu degetul), cu pereți de diferită grosime, cu bule și impurități mecanice. Capsulele cu defect se culeg aparte și se trec la regenerare (16). Cele calitative se înșiră într-un strat pe o rețea, așternută cu pergament și se trec la uscare.

Uscarea capsulelor. Se efectuează în etuvă (10) cu un curent de aer circular forțat la temperatura 23–26°C timp de 20 ore (umiditatea aerului nu mai mult de 65%). Cu scopul uscării uniforme capsulele se amestecă din cînd în cînd. Învelișul uscat conține 10–12% umiditate. Capsula devine ovală, se întărește; astfel crește rezistența învelișului de gelatină.

Capsulele uscate se controlează și se trec la lustruire. Din nou se rebutează capsulele deformate, murdare, care curg. Ele de asemenea se culeg în vase speciale și se îndreaptă la regenerare (16).

Lustruirea capsulelor. Operația se face cu scopul de a obține capsule cu suprafața lucioasă și netedă și a le reda un aspect exterior corespunzător. Pentru aceasta capsulele uscate se răstoarnă de pe rețea în granulator (11)

și se amestecă, capsulele se rod una de alta, suprafața lor devine netedă. Când lustruirea s-a terminat, capsulele se strâng în vase speciale și se trec la spălare.

Spălarea capsulelor. Spălarea se face cu scopul înlăturării uleiului și a altor impurități mecanice de pe suprafața capsulelor. Pentru aceasta capsulele se introduc în vas (12), se adaugă tricloretilenă sau alcool izopropilic, se acoperă și se amestecă timp de 5–10 min. Apoi capsulele se descarcă pe sită, se strecoară solventul, se trec pe altă sită așternută cu pergament și se usucă în etuvă (10). Uscarea a doua urmărește scopul de a înlătura restul solventului și al umidității din învelișul capsulei timp de 4 ore, circulînd prin etuvă aer cu temperatura 23–26°C și umiditatea relativă de circa 65%. După aceasta capsulele se controlează din nou vizual: rebutul se întoarce la regenerare (16), iar cele calitative – la clătire. Capsulele se clătesc cu scopul sterilizării lor în vas (14). Pentru aceasta se toarnă tricloretilenă sau alcool izopropilic și 2–3 min. se amestecă. Apoi capsulele curate se răstoarnă pe rețele, așternute cu pergament curat și se usucă în etuvă (10). Uscarea a treia urmărește înlăturarea solventului și atingerea umidității finale în înveliș de circa 8–10%. Procesul are loc timp de 1,5 ore la temperatura 20–22°C și umiditatea relativă a aerului nu mai mult de 65%. Capsulele uscate se ambalează în recipiente sau cutii în număr diferit.

Regenerarea capsulelor. Capsulele cu defect, separate la diferite stadii tehnologice, se taie și soluția preparatului se separă de învelișul capsulelor prin centrifugare (16). Soluția obținută se analizează și după filtrare din nou se întoarce în producție pentru umplerea capsulelor (9).

Capsulele, eliberate de preparat, se spală minuțios cu tricloretilenă în vas (17), se încarcă în reactorul (18) destinat pentru regenerarea masei, și se toarnă apă calculînd, ca conținutul ei astfel să fie 67%. Conținutul umidității în înveliș după spălarea lor cu tricloretilenă alcătuiește 15–18%.

În reactor amestecul se topește, se amestecă pînă se obține o masă omogenă și se aspiră cu o pompă cu vid (3). Când masa s-a aspirat, sub vid se controlează proprietățile fizico-chimice ale masei (5) și se folosește la prepararea capsulelor goale. Masa regenerată de obicei se folosește în producție aparte, neamestecînd-o cu cea principală.

19.4. PREPARAREA PRIN PRESARE (ȘTANȚARE)

Capsulele gelatinoase pot fi preparate și prin includerea substanței medicamentoase între două plăci de gelatină, care apoi sînt supuse presării.

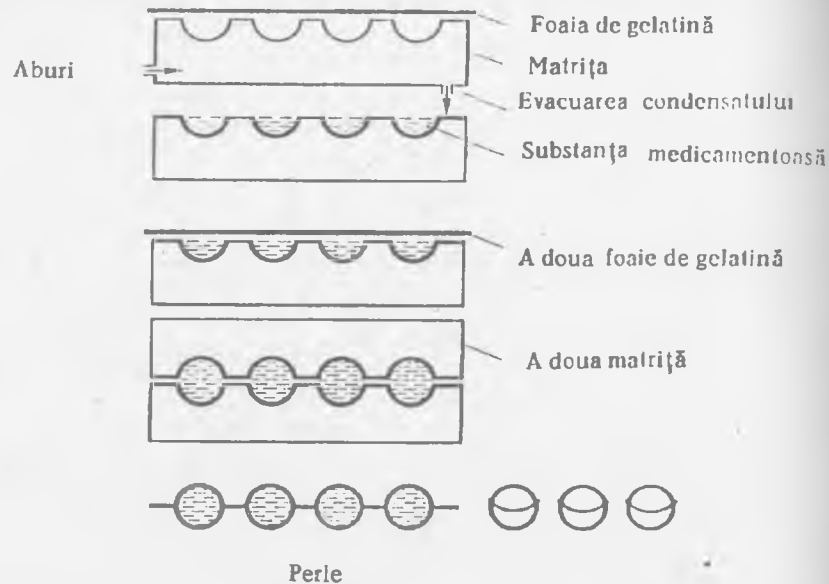


Fig. 158. Schema preparării capsulelor prin ștanțare

Principiul a fost elaborat în 1836 de Laval și Thevenat, care foloseau un dispozitiv simplu format din două plăci metalice, având tipare emisferice.

Prima parte a procedurii presupune prepararea foilor de gelatină care se execută azi în industrie cu ajutorul unor cilindri răciți cu apă. Foaia de gelatină se prelucrează pe o placă de metal încălzită, pe care se găsesc tipare corespunzătoare jumătăților de capsule. Foaia de gelatină ia forma acestor tipare. În continuare se introduce în fiecare jumătate de capsulă astfel formată substanța medicamentoasă dozată, care este de obicei lichidă.

În industrie, umplerea se face cu pompa dozatoare. După umplere, peste prima placă se aplică a doua placă, care este simetrică cu prima și este căpușită în același mod cu o foaie de gelatină (fig. 158).

Cele două plăci se presează cu o presă hidraulică și astfel se formează capsulele. Mașinile perfecționate pot atinge un randament de 60 000 capsule pe oră.

Capsulele obținute prin presare sînt ceva mai rigide și, de regulă, mai mici decît cele preparate prin imersie. Cel mai des se produc capsule sferice, denumite perle. Mai rar se fabrică prin această metodă capsule ovoidale, denumite capsule.

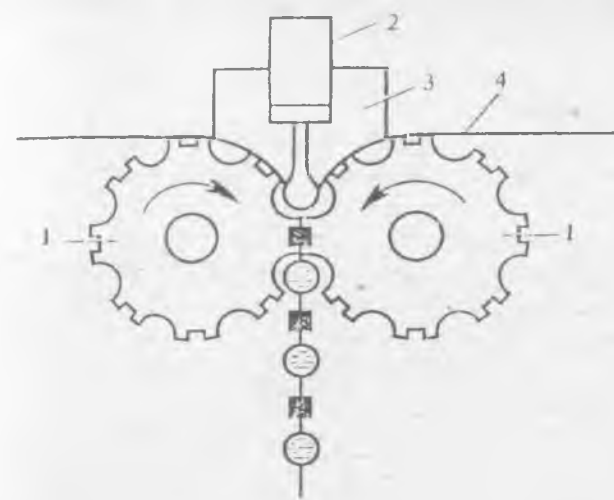


Fig. 159. Schema funcționării unei mașini cu multe matrițe rotative pentru fabricarea capsulelor gelatinoase: 1 — tambur rotativ; 2 — dispozitiv cu piston; 3 — dispozitiv cuneiform; 4 — bandă de gelatină

Perlele obținute prin acest procedeu pot fi recunoscute prin prezența unei linii mediane circulare care reprezintă locul de sudare și prin faptul că ele sînt umplute numai pe jumătate.

O modificare a procedurii descrisă anterior a fost realizată în 1933 de Scherer. Plăcile au fost înlocuite cu cilindri sau valțuri rotative. Cele două valțuri au scobituri de mărimea capsulelor și se rotesc în sens invers. Între valțuri se introduc în direcție verticală două benzi de gelatină din care rezultă cele două jumătăți ale capsulei și substanța care constituie conținutul. Întregul proces de fabricație este automat.

În fig. 159 este prezentată schema funcționării unei mașini cu matrițe rotative pentru fabricarea capsulelor gelatinoase. Valțurile-matriță pot avea diverse forme: sferice, ovoidale, lunguiețe. Soluțiile foarte viscoase, suspensiile și chiar pulberile pot fi introduse, dacă se adaptează sisteme de umplere adecvate.

Avantajul acestui procedeu constă în faptul că umplerea capsulelor este completă și se exclude prezența aerului. Protecția față de lumină poate fi obținută prin colorarea pereților de gelatină. Mașinile de acest tip ating o productivitate de 100 000 capsule pe oră.

O mașină cu randamente mari este propusă de firma "Accogel", la care foile de gelatină sînt aspirate cu vid în formele aflate pe cilindri rotativi. În acest mod se pot umple substanțe pulverizate cu un randament de 25 000-60 000 capsule pe oră.

Mașina Accogel are trei cilindri separați: un cilindru de măsură, unul cu rol de matriță și al treilea pentru sigilare. Procesul de lucru are loc în patru faze distincte.

Două benzi de gelatină alimentează cilindrul-matriță și cel de sigilare, unde cu ajutorul vidului se formează două jumătăți de capsule. Substanța medicamentoasă este trecută în cilindrul de măsurare și apoi în interiorul celor două jumătăți de capsule, care se suprapun, sînt sudate și ștanțate. După scoaterea din mașină, capsulele sînt tratate cu alcool stearic (pentru a nu adera între ele) și supuse uscării.

La Uzina Chimico-Farmaceutică din Gorki funcționează o linie deplin automatizată (firma "Leiner", Anglia), care permite fabricarea tuturor tipurilor de capsule moi prin presare. Procesul tehnologic de fabricare a capsulelor este alcătuit din următoarele operații: prepararea masei gelatinoase; prepararea medicamentelor pentru umplere (uleiuri, soluții uleioase, suspensii etc.); prepararea capsulelor gelatinoase (turnarea, umplerea, ștanțarea); spălarea și uscarea capsulelor; controlul și ambalarea capsulelor; regenerarea deșeurilor.

19.5. CAPSULE OBȚINUTE PRIN PICURARE

Acest procedeu permite umplerea capsulelor cu lichide adecvate. Principiul 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 înconjoară pe primul, și în care se află soluția de gelatină. Se formează o picătură de medicament înconjurată de un strat de gelatină care se solidifică, deoarece picăturile cad într-un mediu de primire convenabil, cum este uleiul de parafină. Mărimea capsulei poate fi modificată dacă se ajustează viteza de scurgere a soluției medicamentului. Acest procedeu este realizat în mașinile Globex, care au un randament de 30 000 capsule pe oră (fig. 160).

Ca substanțe active se pot folosi lichide care nu dizolvă sau nu modifică din punct de vedere fizic sau chimic pereții capsulelor. Conținutul poate fi de la 0,01 pînă la 0,55 g.

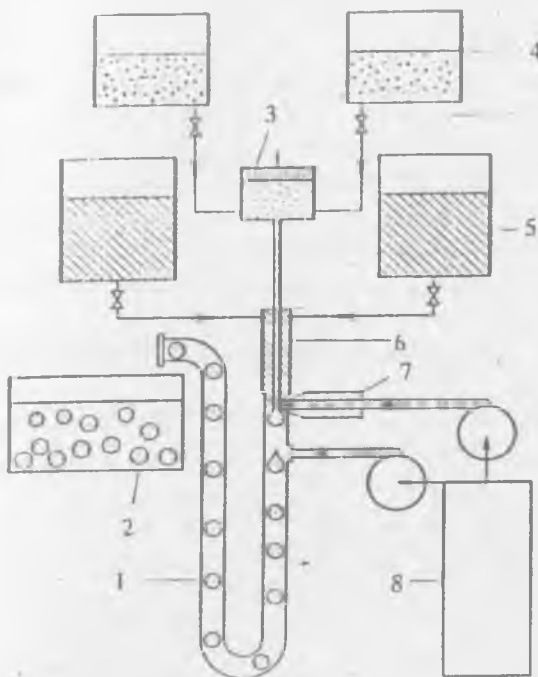


Fig. 160. Schema fabricării capsulelor gelatinoase prin picurare: 1 — refrigerent; 2 — vas cu ulei de parafină; 3 — dispozitiv de dozare; 4 — rezervor cu soluție medicamentoasă; 5 — masa gelatinoasă topită; 6 — tubul exterior; 7 — pulsator; 8 — sistem de pompe

Metoda picurării condiționează o dozare exactă a medicamentelor, o producere igienică și folosirea economă de gelatină.

Prin această metodă e comod de încapsulat vitaminele A, E și K solubile în grăsimi. Capsulele obținute astfel se deosebesc ușor prin lipsa liniei mediane circulare.

19.6. CAPSULELE GELATINOASE TARI

Capsulele gelatinoase tari se prepară din gelatină prin imersie sau ștanțare, au forma cilindrică și sînt formate din cîte o pereche de semicapsule cu diametre care diferă foarte puțin, cea cu diametrul mai mare servind drept capac. Aceste capsule se mai numesc și operculate. Ele au rolul unor recipi-

ente în care se încorporează medicamentele. Capsulele operculate se obțin prin imersie, iar procesul fabricării lor decurge asemănător celor moi. Tiparele sînt cilindrice. Nivelul scufundării lor în baia de imersie depinde de numărul capsulei. Ramele întoarse invers se introduc pe banda transportorului de uscat, ce se mișcă în curentul de aer, încălzit pînă la 30°C. Capsulele uscate sînt foarte fragile și cînd se scot de pe forme se fărîmă, de aceea ramele cu capsule turnate trec în camera umectată cu vapori (temperatura 18–20°C, umiditatea 75–85%). După umectare capsulele se scot ușor de pe forme. Mai departe cilindrii se controlează riguros și totodată se taie la lungimea standard. Capsulele (unite) gata se culeg în cutii a cîte 100 bucăți.

Capsulele cu capace se produc de 8 numere: dintre care primele patru sînt mai des folosite.

Capsulele operculate se produc de 8 numere, care se deosebesc după capacitatea medie, avînd următoarele caracteristici:

nr. 000 – $1,37 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 2 – $0,37 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
nr. 00 – $0,95 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 3 – $0,30 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
nr. 0 – $0,68 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 4 – $0,21 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
nr. 1 – $0,50 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$	nr. 5 – $0,13 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$

19.7. UMLEREA CAPSULELOR

Pentru umplerea capsulelor operculate se folosesc automate ale diferitelor firme, care se deosebesc după productivitate (de la 20 pînă la 150 mii capsule pe oră) și după exactitatea dozării (2–5%). În funcție de capacitatea de curgere a substanței medicamentoase automatele pot fi cu dozatoare sub formă de melc, cu cilindri, cu vid sau cu vibrație. În automatele italiene MG–2 capsulele închise se toarnă în buncăr, iar de acolo ele nimeresc în blocul de alimentare și orientare, care are 20 tuburi alimentatoare, așezate circumferențial. Capsulele orientate (fundul jos și capacul sus) se transmit în blocul de umplere, unde cu ajutorul vidului se deschid, se umplu cu substanțe medicamentoase, se închid și se încheie, apoi se curăță suprafața externă de restul substanțelor medicamentoase și se șlefuiesc. Schema umplerii capsulelor e prezentată în fig. 161.

În dependență de firma și construcția automatului de producție, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase (pulberi, granule, microgranule, microcapsule, microcomprimate, paste, suspensii

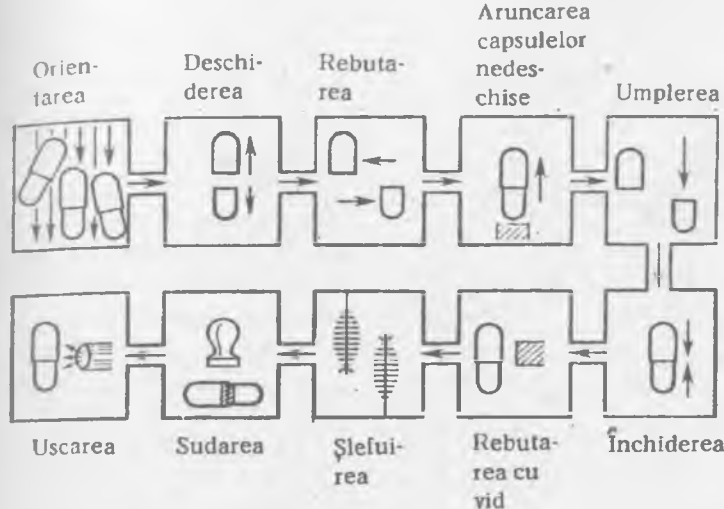


Fig. 161. Procesul de umplere a capsulelor cu substanțe medicamentoase

viscoase etc.), automatele sînt înzestrate cu dispozitive de dozare corespun-zătoare (fig. 162).

Capsulele se închid și se eliberează din mașină în recipient. Apoi capsulele trec în altă mașină, unde se curăță suprafața de rămășițele substanțelor medicamentoase și se lustruiesc.

19.8. PROTECȚIA ȘI ACOPERIREA CAPSULELOR

Capsulele enterosolvente ori glutoidale (*capsulae geloduratae*, *capsulae glutoidales*) se deosebesc de cele gelatinoase prin aceea, că ele sînt prelucrate cu soluție alcoolică de formalină ori vapori de formaldehidă. Astfel gelatina trece în gluten și pierde proprietățile de dizolvare în apă și în acizi, dizolvîndu-se în lichide bazeice.

Așa capsule trec stomacul fără nici o schimbare și dezagregă în conținutul bazic intestinal (capsule "intestinale"). Prelucrarea capsulelor poate fi efectuată în exsicator, pe fundul căruia se pune o bucată de vată, îmbibată cu soluție oficială de formaldehidă din raportul 1 ml de soluție la 1 l de volum al exsicatorului. Capsulele se introduc pe un disc de porțelan așternut cu tifon

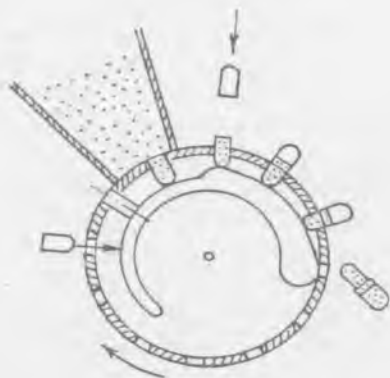


Fig. 162. Schema aparatului de umplere a capsulelor operculate

față de acizi. Cu acest scop capsulele gelatinoase dure se prelucreează cu soluție de 5% de acetoftalat de celuloză în amestec de acetonă și alcool (3 : 1) ori se adaugă acetoftalatul în masa gelatinoasă.

Pentru producerea capsulelor, stabile la umiditate, filmele se prepară din acidul stearic, polivinilacetat, monogliceride acetate.

Controlul calității. Se efectuează conform monografiei farmaceutice "Capsule" inclusă în FS XI. vol.2, p.143.

Determinarea masei medii. Se cântăresc împreună 20 de capsule pline și se determină masa medie a capsulei. Apoi se cântărește fiecare capsulă aparte și se compară cu masa medie a capsulei. Variațiile masei la fiecare capsulă nu trebuie să depășească $\pm 10\%$ de la cea medie.

Mai departe se deschid riguros aceleași 20 capsule, se culege cât mai bine conținutul și se cântărește fiecare capsulă goală. Pentru capsulele moi cu conținut lichid sau paste membrana înainte de cântărire se spală cu eter sau alt solvent potrivit cu înlăturarea lui nosterioară la aer. Se calculează masa medie a conținutului capsulei. Dacă nu sînt alte indicații în monografia particulară, variațiile în masă de la cea medie nu trebuie să depășească $\pm 10\%$, cu excepția a două capsule în care se permite variația în limitele de pînă la $\pm 25\%$.

Dacă mai mult de două capsule, însă nu mai mult de șase, au variația de la cea medie în limitele de la 10 pînă la 25%, se determină conținutul și masa medie a 60 capsule, luînd un surplus de 40 capsule. Nu mai mult de

și se mențin în vapori de formaldehidă 20–22 ore. Se cunosc și alte metode de prelucrare (bunăoară, în soluția alcoolică de 4% în formalină). Trebuie de folosit capsule proaspăt preparate, deoarece cu timpul capsulele glutoidale pot pierde proprietățile de a se dizolva în suc intestinal și deci, pot parcurge tractul gastrointestinal neschimbate.

Învelișuri cu filme. În legătură cu mărirea nomenclurii preparatelor care se descompun în mediu acid, în loc de capsulele glutoidale (mai des utilizate în condiții farmaceutice), industria farmaceutică utilizează linia folosirii filmelor de acoperire stabile

șase din 60 capsule pot avea variație de la masa medie mai mult de $\pm 10\%$ și nu trebuie să fie nici o capsulă cu variația în masă mai mult de $\pm 25\%$.

Amestecul conținutului din 20 capsule ori 60 se folosește pentru determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase și a altor indici din monografiile particulare.

Determinarea omogenității dozării. Pentru capsule ce conțin 0,005 g și mai puțin substanță medicamentoasă se controlează omogenitatea dozării. Pentru analiză se iau 30 capsule.

În fiecare din 10 capsule se determină cantitativ substanța medicamentoasă, după indicația monografiei corespunzătoare. Variația substanței medicamentoase poate fi nu mai mult de $\pm 15\%$ de la conținutul mediu, cu excepția unei capsule, la care se permite o variație de $\pm 25\%$.

Dacă din 10 capsule în două conținutul substanței medicamentoase depășește limitele mai mult de $\pm 15\%$, se determină conținutul substanței medicamentoase în fiecare din cele 20 capsule rămase.

Nu mai mult de trei capsule din 30 pot avea variația de la medie mai mult de $\pm 15\%$, însă nu mai mult de $\pm 25\%$.

Dezagregarea. Capsulele destinate administrării interne trebuie să se dezagrege în tractul gastrointestinal. Determinarea dezagregării se face conform monografiei "Comprimat".

Dacă în monografiile particulare nu sînt alte indicații, capsulele gelatinoase trebuie să se dezagrege și să elimine substanțele medicamentoase nu mai mult de 20 min. Pentru capsulele tari se recomandă de determinat dezagregarea în aparatul "coșul oscilant" lipsit de discuri.

Dacă capsulele sînt enterosolubile, ele nu trebuie să se descompună timp de două ore în suc gastric artificial și într-o oră în suc artificial intestinal.

Înainte de administrare capsulele gelatinoase și cele acoperite se scufundă pe cîteva secunde în apă rece, după ce se înghit, luînd apoi cîteva gîturi de apă.

Solubilitatea. Se face conform indicației monografiei "Comprimat".

Ambalarea. Livrarea trebuie efectuată în ambalaj bine închis, ferit de umiditate.

Conservarea. Capsulele trebuie conservate în loc uscat, răcoros, conform monografiilor particulare.

MICROCAPSULE (Microcapsulae)

Microcapsulele sînt forme medicamentoase avînd dimensiuni de $1\text{ }\mu\text{m}$ – $5000\text{ }\mu\text{m}$, constituite din substanțe active acoperite cu un film din gelatină, polimeri naturali sau sintetici. Mai răspîndite în practica farmaceutică sînt microcapsulele cu dimensiuni în limitele $100\text{--}500\text{ }\mu\text{m}$. Tehnologia contemporană permite de a acoperi particulele cu dimensiuni mai mici de $1\text{ }\mu\text{m}$. Particulele cu dimensiuni de pînă la $1\text{ }\mu\text{m}$ cu filme se numesc nanocapsule, iar procesul preparării – nanocapsulare.

Capsulele cu substanțe lichide sau gazoase au forma sferică, cele cu particule solide – de obicei neregulată, deoarece filmul este fin și se fixează pe toate neregularitățile. Conținutul substanțelor medicamentoase poate varia în limitele de $15\text{--}99\%$ din masa microcapsulelor.

În tehnologia farmaceutică microcapsularea se folosește de la sfîrșitul anilor 50 – începutul anilor 60 ai secolului curent, în industria chimică, poligrafică, cosmetică și alte ramuri – ceva mai înainte. Prin microcapsulare este mascat gustul sau mirosul neplăcut, se asigură protecția față de agenți externi și se permite o manipulare mai ușoară a substanțelor active. Microcapsulele pot fi introduse în capsule de gelatină tari sau transformate în comprimate sau pot servi pentru realizarea de preparate cu acțiune prelungită.

Lichidele pot fi aduse sub formă de pulberi "uscate" avînd o bună capacitate de curgere. Astfel uleiurile volatile microîncapsulate sînt puse în libertate după dizolvarea învelișului de gelatină.

Microcapsularea realizează:

- a) protecția preparatelor puțin stabile la acțiunea factorilor mediului ambiant (vitamine, antibiotice, enzime, vaccinuri, seruri etc.);
- b) mascarea gustului amar al medicamentelor;
- c) eliminarea substanțelor medicamentoase în locul necesar al tractului gastrointestinal;
- d) prelungirea acțiunii. Amestecul de microcapsule, care se deosebesc prin dimensiuni, grosime și natura filmului, introduce în capsule operculate în complex cu granule și substanțe pulverulente, asigură menținerea unui nivel anumit al substanței medicamentoase în organism și o acțiune terapeutică eficientă timp îndelungat;
- e) combinarea într-un înveliș a substanțelor incompatibile între ele (folosirea filmelor de separare);
- j) "transformarea" lichidelor și a gazelor în stare "solidă".

20.1. TEHNOLOGIA MICROCAPSULĂRII

Metodele microcapsulării pot fi clasificate în trei grupe: fizice, fizico-chimice și chimice.

Metodele fizice. În prezent cunoaștem un număr mare de metode fizice de microcapsulare – metodele drajefierii, pulverizării, prin suspendare în aer, dispersarea în lichide nemiscibile, prin extruzie, metode electrostatice ș. a. Principiul metodelor date se bazează pe depunerea mecanică a filmelor pe particulele solide sau lichide ale substanțelor medicamentoase.

Folosirea unei metode sau alteia depinde de "nucleul" microcapsulei – solid sau lichid.

Metoda drajefierii. Poate fi folosită pentru microcapsularea substanțelor medicamentoase solide. Ultimele în formă de masă omogenă cristalică (cu dimensiunile particulelor necesare) se pulverizează într-o duză cu soluția polimerului filmului în cazanul de drajefiat. Filmul obținut se usucă în curentul de aer cald, suflat în cazan. Grosimea stratului filmului depinde de temperatură, concentrație și viteza de pulverizare a soluției polimerului. Microcapsulele cu nucleu solid obținute prin drajefiere se mai numesc microdrajeuri.

Metoda pulverizării. Se folosește de obicei pentru microcapsularea substanțelor solide, care în prealabil sînt transformate în suspensii fine. Obținînd asemenea microcapsule, de obicei cu învelișuri grase, nucleeele se suspendează în soluția sau topitura substanțelor grase (ceară, alcool cetilic, mono- sau distearat de glicerol etc.) cu pulverizarea posterioară și uscarea suspensiei în uscătoria pulverulentă. Microcapsulele uscate au dimensiuni de $30\text{--}50\text{ }\mu\text{m}$.

Metoda dispersării în lichide nemiscibile. Se folosește pentru capsularea substanțelor lichide. Bunăoară, metoda picurării, folosită pentru obținerea capsulelor moi, poate fi folosită și pentru microcapsule. Pentru aceasta viteza de scurgere a apei în țeava exterioară trebuie să fie atît de mare (de exemplu, $4,73\text{ l/min.}$), în comparație cu viteza mișcării substanței medicamentoase lichide și a substanței pelculogene topite (de exemplu, 30 ml/min.), pentru ca curentul de apă să rupă picături cu dimensiuni necesare.

De obicei, această metodă tehnologic se efectuează astfel. Emulsia caldă a soluției uleioase a substanței medicamentoase stabilizată cu gelatină (emulsia de tipul U/A) se dispersează în ulei de vaselină răcit cu ajutorul unui malaxor. În urma răcirii picăturile fine se acoperă repede cu o peliculă rece de gelatină. Sferele răcite se separă de la parafina lichidă, se spală cu solvent organic și se usucă. Mărimea microcapsulelor, obținute astfel, variază în limitele $100\text{--}150\text{ }\mu\text{m}$.

E.M. Diug și colaboratorii, folosind metoda dispersării în lichid nemiscibil, au obținut microcapsule cu novocainamidă cu cedare lentă a principiului activ destinate utilizării ca medicament antiaritmie la pacienții cu activitate scăzută a enzimei N – acetiltransferaza.

Administrarea acestor microcapsule în comprimate permite de a menține la un nivel stabil concentrația plasmatică a novocainamidei.

Prepararea prin suspendare în aer. Pulberea substanței active este dusă într-o cameră de acoperire și suspendată de un curent de aer ascendent. În același timp se injectează o dispersie fină a soluției de acoperire. Când particulele acoperite ating o anumită mărime, ele se depun și sînt colectate.

Mărimea microcapsulelor depinde de gradul de finețe a pulberii supuse microcapsulării, natura și cantitatea produsului de acoperire, vîscozitatea soluției, viteza și temperatura curentului de aer.

Această metodă se folosește în aparate, construcția principală a cărora este asemănătoare cu SP-30 și SG-30, utilizate la producerea comprimatelor și granulelor (fig. 163).

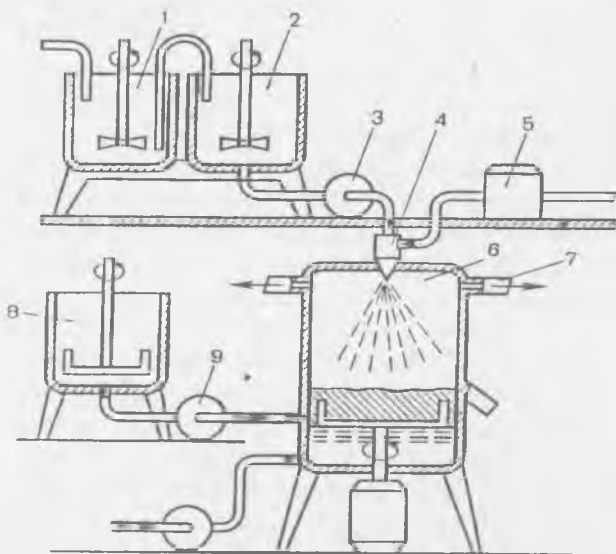


Fig. 163. Principiul de lucru al sistemului pentru prepararea microcapsulelor prin metoda depunerii în pat fluid. Lămurire în text

Substanța medicamentoasă se dizolvă sau se emulsionează la încălzire cu malaxoare în soluția apoasă a substanței pelculogene (1) și (2). Soluția încălzită cu pompa (3) se trece la dispozitivul de pulverizare (4) și se pulverizează în cameră (6) sub acțiunea aerului comprimat sau a unui gaz, care se alimentează din rezervor (5). În partea inferioară a camerei se găsește pulberea care se suspendează în aer și trece prin grătare. Aerul prelucrat este înlăturat prin ștuț (7). Picăturile de lichid, nimerind pe suprafața particulelor sispensate, se întăresc și sînt evacuate din cameră. În cameră se instalează un malaxor orizontal cu element de încălzire pentru o amestecare mai intensă a pulberii, care se alimentează din rezervor (8) cu pompa (9).

Microcapsulele obținute au o formă sferică și dimensiuni egale, care depind de vîscozitatea și de tensiunea superficială a soluției pulverizate și de caracteristicile dispozitivului întrebuintat.

Metoda microcapsulării cu ajutorul centrifugării. Sub acțiunea forței centripete particulele substanțelor medicamentoase (solide sau lichide) capsulate trec printr-o peliculă a soluției substanței ce formează învelișul, se acoperă cu ea formînd microcapsula. În calitate de material pentru filme se utilizează substanțe, soluțiile cărora au o tensiune superficială satisfăcătoare (gelatină, natriu alginat, alcool polivinilic ș. a.) și vîscozitate optimă. De acești parametri depind dimensiunile și forma microcapsulelor.

Metoda electrostatică de microcapsulare. Este una din metodele noi și originale, elaborată în S.U.A. Sînt propuse un șir de aparate. Dimensiunile microcapsulelor obținute sînt în limitele de la 5 pînă la 20 μ m.

Metodele fizico-chimice. Principala metodă fizico-chimică este microcapsularea prin coacervare.

În prezent procedeul coacervării compușilor macromoleculari este considerat ca formarea unui sistem bifazic în urma stratificării. Una din faze prezintă soluția substanței macromoleculare în solvent, a doua – soluția solven-tului în substanța macromoleculară. Soluția mai bogată în substanță macromoleculară deseori se separă în formă de picături de coacervat. Deshidratînd mai departe, coacervatul trece în precipitat. Apoi învelișurile picăturilor se supun întăririi pentru ridicarea rezistenței mecanice a microcapsulelor, care se efectuează pe diferite căi (prin răcire, volatilizarea solventului etc.).

Cunoaștem coacervarea simplă și compusă. Prima are loc ca rezultat al interacțiunii dintre soluția unui polimer și a substanței (micromoleculare) medicamentoase. Coacervarea prin interacțiunea dintre doi polimeri se numește compusă sau complexă.

Metoda coacervării simple. Procesul formării microcapsulelor prin coacervarea simplă decurge în următoarele faze (fig. 164).

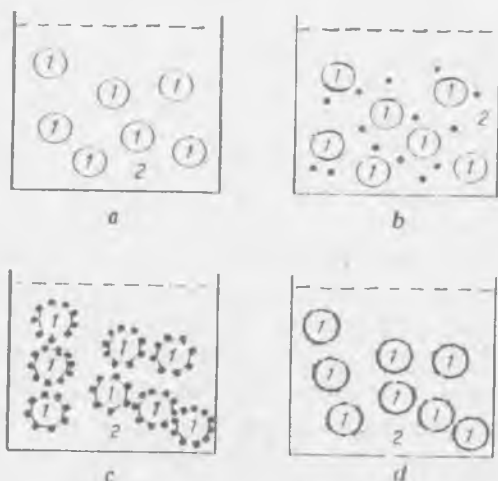


Fig. 164. Schema procedurii microcapsulării prin coacervare simplă: a — dispersia substanței medicamentoase 1 în soluția polimerului 2; b — coacervarea — formarea în soluție a fazelor cu un conținut mai mic și mai mare de polimer; c — "mărgelile" formate din micropicături de coacervat pe suprafața picăturilor de ulei; d — unirea microcapsulelor coacervatului și formarea microcapsulelor

Substanța ce se încapsulează (uleiul, soluțiile uleioase ale vitaminelor, hormonilor și ale altor substanțe medicamentoase) se emulsionează în soluția de gelatină la temperatura de 50°C . Se capătă o emulsie de tip U/A cu un grad de dispersare de $2\text{--}5\text{ }\mu\text{m}$ (fig. 164, a).

În soluția substanței ce formează pelicula (ultima în sistemul dat este un mediu extern) prin amestecare continuă se adaugă soluția apoasă de natriu sulfat 20%. Proprietățile deshidratante ale natriului sulfat duc la coacervarea gelatinei. Se formează un sistem lichid eterogen cu repartizare neuniformă în el a substanței dizolvate (fig. 164, b), alcătuită din două faze — bogată și săracă în molecule ale substanței dizolvate (gelatină). Bunăoară, în soluția de 3% gelatină se formează două faze cu un conținut diferit de gelatină: în stratul de coacervat 2,02%, iar în restul — 0,98%.

Micropicăturile coacervatului o dată cu micșorarea temperaturii încep să se concentreze în jurul picăturilor de ulei, formînd mai întîi "mărgelile" din micropicături de coacervat (fig. 164, c). Apoi micropicăturile se unesc, acoperind picătura de ulei cu un strat continuu subțire, la început lichid de gelatină (fig. 164, d), ce formează microcapsula.

Pentru răcirea învelișului microcapsulelor amestecul se toarnă repede într-un vas cu soluție rece de natriu sulfat ($18\text{--}20^{\circ}\text{C}$).

Microcapsulele se filtrează, se spală cu apă cu scopul înlăturării soluției de natriu sulfat. Operația dată poate fi efectuată pe filtrul Nutsche, pe filtre-prese sau prin centrifugare.

Filmele microcapsulelor conțin 70–80% apă. Uscarea microcapsulelor se face termic (etuve convective cu poliță, aparate cu pat fluid) sau cu ajutorul adsorbenților (uscătorii cu silicagel), prin prelucrarea cu lichide deshidratante (etanol concentrat) și alte metode.

Prin metode de coacervare se pot microcapsula de asemenea substanțe medicamentoase solide, insolubile în apă (sulfanilamide, antibiotice etc.).

Metoda coacervării compuse. Coacervarea compusă este însoțită de acțiunea dintre încărcăturile pozitive și negative a doi polimeri și este inițiată de obicei de schimbul de pH. Coacervatele compuse pot fi din una, două sau trei componente. În coacervatele formate de un singur component ambii polimeri se referă la una și aceeași grupă de compuși chimici și particulele ambilor sînt amfotere (au un număr egal de încărcături pozitive și negative). În astfel de sisteme încărcăturile pozitive ale unui ion sînt atrase de încărcăturile negative ale altui ion și invers. În coacervatele cu două componente ambii polimeri prezintă compuși chimici și poartă încărcături opuse: macroionii pozitivi – macrocationi sau negativi – macroanioni.

În aceste sisteme interacțiunea are loc între compușii microcation + macroanion. Coacervatele din trei componente se formează prin amestecarea substanței amfotere, macroionului (macrocation ori macroanion) și adaosuri de săruri, ce conțin microioni (cationi și anioni).

Să urmărim pe exemplul coacervatelor, alcătuite din gelatină și gumă arabică, deci pe exemplul coacervatului din două componente, procesul formării microcapsulelor cu substanțe medicamentoase prin metoda coacervării compuse.

Se prepară soluția de gelatină de 10% (pH 8,0). În soluția de 11% de gumă arabică se emulsionează uleiul sau soluția uleioasă a substanțelor medicamentoase. Ambele lichide se amestecă cu malaxorul (temperatura amestecului fiind de 50°C pentru a preîntîmpina formarea gelului). Se adaugă soluția de natriu hidroxid pînă la pH-ul amestecului de 6,5, la care încărcăturile electrice ale ambilor polimeri devin opuse. Amestecul se diluează cu apă și soluție de acid acetic de 10%, pH-ul se coboară pînă aproximativ la 4,5. La mărimea dată a pH-ului macrocationii sînt atrași către macroanionii gumei arabice, picăturile coacervatului acoperă picăturile uleiului ce se încapsulează și formează învelișul. Pentru tanarea (dubirea) învelișului microcapsulelor se adaugă soluție de formaldehidă 37%. După întărirea învelișului, tempe-

ratura amestecului se coboară pînă la 10°C, iar pH-ul se mărește pînă la 9,0 pentru întărirea de mai departe a învelișului. După aceasta microcapsulele se usucă și se cern pentru separarea fracțiilor cu dimensiuni necesare.

În cazul microcapsulării substanțelor medicamentoase solubile în apă se folosește separarea fazei noi în mediul solventului organic, iar în calitate de material pentru înveliș – esterii de celuloză, polimerii siloxani, polivinilcloridul și alți polimeri.

Exemplu de microcapsulare a vitaminelor C și B. Substanțele fin pulverizate se dispersează în soluția substanței ce formează filmul: acidul ascorbic în soluția de etilceluloză dizolvată în metiletilcetonă sau acetilceluloză în acetonă, vitamina B₁ – în soluția de acetoftalat de celuloză în amestec de acetonă și hexan. Fiind adăugat treptat la aceste sisteme un sedimentator macromolecular (lichid polisiloxan), se elimină o fază nouă de dispersie, care în formă de micropicături se localizează în jurul cristalelor acidului ascorbic, unindu-se apoi într-un înveliș continuu.

Operațiile următoare sînt obișnuite: întărirea învelișului microcapsulelor, separarea microcapsulelor de mediul de dispersie, spălarea și uscarea.

Metode chimice. Prepararea microcapsulelor prin metoda chimică se bazează pe reacțiile de polimerizare și policondensare la interacțiunea fazelor apă/ulei. Pentru prepararea microcapsulelor prin această metodă în ulei se dizolvă substanța medicamentoasă, monomerul (bunăoară, metilmetacrilatul) și catalizatorul reacției de polimerizare (bunăoară, peroxidul benzoil). Soluția obținută se încălzește 15–20 min. la temperatura 55°C și se toarnă în soluția apoasă a emulgatorului. Se formează emulsia de tipul U/A, care se ține 4 ore pentru finisarea polimerizării. Polimetilmetacrilatul obținut, insolubil în apă, formează în jurul picăturilor un înveliș compact. Microcapsulele formate se separă de mediul înconjurător, se spală și se usucă.

20.2. ÎNTREBUINȚAREA MICROCAPSULELOR

În prezent un șir de substanțe medicamentoase se livrează în microcapsule: vitamine, antibiotice, substanțe antiinflamatoare, cardiotonice, antiastmatice, antitusive, somnifere, antituberculoze etc. În afară de aceasta, microcapsulele pot fi folosite în formă de spansule, comprimate, suspensii și în capsule rectale. Se cercetează posibilitatea întrebuințării microcapsulelor în injecții, picături oftalmice, comprimate pentru implantare. Un interes specific prezintă emplastrele pe care este întins un strat fin de substanțe medicamentoase microcapsulate.

Microcapsularea deschide posibilități interesante pentru administrarea unui șir de substanțe medicamentoase, care nu pot fi realizate în formele medicamentoase obișnuite. Ca exemplu poate servi folosirea nitroglicerolului în microcapsule. Nitroglicerolul obișnuit în comprimate sublinguale sau în picături (pe o bucățică de zahăr) posedă o perioadă de acțiune scurtă. Nitroglicerolul microcapsulat are proprietatea de a se elimina în organism treptat timp îndelungat. Foarte eficace este combinarea nitroglicerolului obișnuit cu cel microcapsulat.

20.3. NANOCAPSULE

Nanocapsulele sînt preparate cu dimensiuni de pînă la 200 nanometri care conțin soluții apoase. Soluția apoasă este dispersată într-un lichid hidrofob cu ajutorul unei substanțe tensioactive pînă cînd iau naștere picături de dimensiuni extrem de mici. În continuare se încorporează, continuînd agitarea, o soluție de monomer care constituie învelișul după polimerizare. Procesul de polimerizare are loc la interfață în condiții determinate.

Au fost făcute și realizate nanocapsule cu substanțe active eventual pentru a se obține medicamente parenterale cu efect prelungit. Aplicații importante se prevăd pentru realizarea de nanocapsule cu anticorpi, antigene, toxine.

Capitolul 21

DRAJEURI. MICRODRAJEURI. SPANSULE. GRANULE

Drajeuri. Drajeurile prezintă forme medicamentoase solide, destinate pentru uz intern, obținute prin acoperirea multiplă (în straturi) a substanțelor medicamentoase și auxiliare pe crupe (granulate) de zahăr. Astfel, toată masa drajeului se va obține prin acoperire, pe cînd la comprimatele drajefiate se acoperă numai membrana.

Prepararea industrială a drajeurilor se efectuează în cazanele de drajefiat, construcția cărora se modernizează continuu.

Formarea drajeurilor are loc mult mai simplu decît la drajefierea comprimatelor, ce este într-o dependență directă de raza circumferinței comprimatului. Iată de ce, acoperind comprimatele, ultimele se prepară cu ajutorul dispozitivului de presare care are o suprafață convexă.

Drajeurile au forma sferică. Masa lor variază în limitele de la 0,1 pînă la 0,5 g. Colorația drajeurilor depinde de colorant. Colorarea drajeurilor, care conțin una și aceeași substanță medicamentoasă, se colorează în culori diferite în dependență de doza.

La producerea drajeurilor în calitate de substanțe auxiliare se folosesc zahărul, amidonul, carbonatul de magneziu bazic, făina de grâu, talcul, etilceluloza, acetilceluloza, natriul carboximetilceluloza, grăsimile hidrogenate, acidul stearic, cacaoa, ciocolata, coloranți și lacuri alimentare. Cantitatea talcului nu trebuie să depășească 3%, acidul stearic – 1%.

Pentru protecția substanțelor medicamentoase de acțiunea sucului gastric drajeurile se acoperă cu filme. Pentru crearea unor asemenea filme se utilizează aceleași substanțe auxiliare, ca și la producerea comprimatelor enterosolubile.

Aspectul exterior se apreciază vizual, luînd pentru aceasta 20 de drajeuri. Variația masei dintre diferite drajeuri nu trebuie să depășească $\pm 10\%$ din masa medie. Toate celelalte analize se efectuează ca și la comprimate. Dezagregarea trebuie să dureze nu mai mult de 30 min., dacă nu sînt alte indicații.

În formă de grajeuri conform farmacopeii se livrează aminazina, diazolina, unele vitamine aparte, cît și cele combinate.

Exemple de drajeuri:

Drajeuri "Undevit" (Dragee "Undevitum"). Componenta: retinol acetat 0,001 g (3300 UI), tiamin clorid 0,002 g, riboflavină 0,002 g, piridoxină hidroclohidă 0,003 g, cianocobalamină 0,000002 g, nicotinamidă 0,05 g, rutină 0,01 g, tocoferol acetat 0,01 g, acid folic 0,0005 g, calciu pantotenat 0,003 g, acid ascorbic 0,075 g.

Se livrează în ambalaje a cîte 50 bucăți.

Drajeuri "Hexavit" (Dragee "Hexavitum"). Componenta: retinol acetat 0,00172 g (5000 UI), tiamin clorid 0,002 g, riboflavină 0,002 g, nicotinamidă 0,015 g, piridoxină hidroclohidă 0,002 g, acid ascorbic 0,07 g.

Se livrează în ambalaje a cîte 20, 40, 50 și 100 bucăți.

Drajeuri "Revit" (Dragee "Revitum"). Componenta: retinol acetat 0,00086 g (2500 UI), tiamin clorid 0,001 g, riboflavină 0,001 g, acid ascorbic 0,035 g.

Drajeurile se livrează a cîte 50 sau 100 bucăți în recipiente de culoare oranj.

Microdrajeuri. Spansule. Mai sus s-a subliniat că cu scopul de a prelunge acțiunea, comprimatele pot fi obținute din granule acoperite cu o membrană. Așa granule se numesc microdrajeuri.

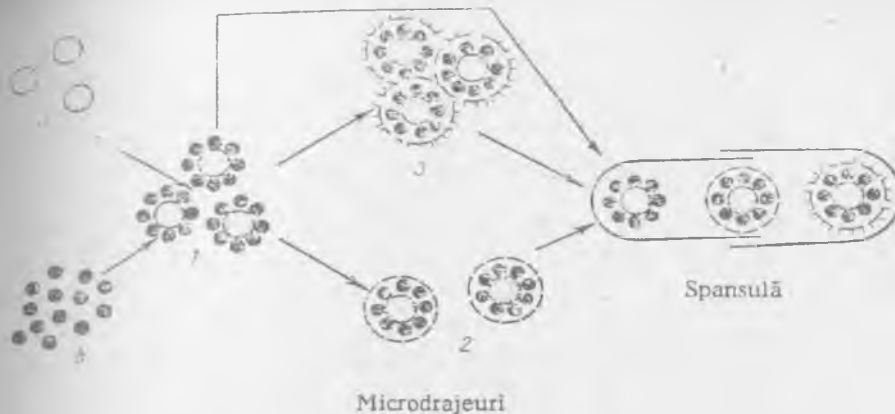


Fig. 165. Schema preparării microdrajeurilor. Lămurire în text

Una din metodele de preparare a microdrajeurilor este acoperirea substanțelor medicamentoase (fig. 165, b) în ansamblu cu substanța aglutinantă (sirop de zahăr) pe niște grăuncioare (a) de zahăr în cazanele de drajefiere, asemănător procedului preparării drajeurilor obișnuite. Microdrajeurile obținute (1) se acoperă mai apoi cu membrane, care îngreuiază dizolvarea substanțelor medicamentoase (microdrajeurile 2 și 3).

Dacă mai departe microdrajeurile obținute, acoperite și neacoperite cu membrane ce au o viteză diferită de eliminare a substanței medicamentoase, se vor amesteca într-un raport corespunzător și acest amestec (de la 50 la 400 microdrajeuri) se va ambala în capsule gelatinoase dure, vom obține forma medicamentoasă numită spansulă.

Efectul prelungirii acțiunii microdrajeurilor în formă de spansulă este prezentat în fig. 166.

Se pot amesteca 3–4 și mai multe tipuri de microdrajeuri cu timp diferit de acțiune a substanțelor medicamentoase. Pentru controlul componenței vizuale a spansulei fiecare tip de microdrajeu se colorează în diferite culori. În spansule deseori se combină substanțe sedative și hipotensive, nitroglicerol, somnifere, simpaticotropice și altele. Microdrajeurile pot fi administrate nu numai în formă de spansule, dar și în stare de suspensie în lichid. Aceasta este foarte comod, dacă se prescriu doze mari de substanțe medicamentoase.

Pentru acoperirea microdrajeurilor se folosesc membrane lipide de diferite componențe. Viteza de difuzie a substanțelor medicamentoase prin aceste



Fig. 166. Schema efectului acțiunii microdrajeurilor din spansulă

membrane depinde de natura chimică a substanței grase și grosimea membranei.

O metodă comodă de preparare a microdrajeurilor este suspendarea substanței medicamentoase pulverulente într-un amestec topit de substanțe de acoperit – ceară, alcool cetilic, acid stearic etc. Această suspensie se obține prin metoda de pulverizare. După răcire se obțin microdrajeuri cu diametrul de 30–50 μm . În dependență de raportul dintre substanțele medicamentoase și cele ce formează membrana, se obțin microdrajeuri cu un termen diferit de eliberare a medicamentului. Asupra vitezei de eliberare se poate acționa, adăugând emulgatori (lecitină, tweenuri).

Granule

În diferite cazuri amestecurile pulverulente e rațional să fie eliberate în formă de crupe mici – grăuncioare, granule. Prin granulare se poate mări stabilitatea substanțelor care se umectează la temperatura camerei, cât și de a asigura dizolvarea mai activă și ameliorarea gustului unor pulberi compuse. Toate acestea au dus la apariția unei noi forme medicamentoase oficinale – granulele.

Granulele-conform FS XI sînt o formă medicamentoasă cu aspect de grăuncioare sferice, cilindrice sau neregulate, destinate pentru uz intern, alcătuite dintr-un amestec de substanțe medicamentoase și auxiliare. Dintre cele din urmă fac parte zahărul, zahărul lactic, natriul hidrocarbonat, acidul tartric, calciul hidrogenfosfat, amidonul, dextrina, glucoza, talcul, siropul de

zahăr, alcoolul, apa, coloranții, esențele, conservanții și alte substanțe. Granulele pot fi acoperite cu membrane.

Dimensiunile granulelor (determinate prin cernere) trebuie să fie în limitele 0,2–3,0 mm. Cantitatea granulelor cu dimensiuni mai mari sau mai mici în sumă nu trebuie să depășească 5%. Ele trebuie să fie colorate uniform. Dezagregarea granulelor durează 15 min. (în proba 0,5 g, ca la comprimate), cele acoperite cu membrane – nu mai mult de 30 min. Variațiile admise în conținutul substanțelor medicamentoase nu trebuie să depășească $\pm 10\%$. Cantitatea de talc nu trebuie să depășească 3%.

Producerea pulberilor granulate de obicei nu se deosebește de granularea folosită la prepararea comprimatelor. Industria farmaceutică livrează: urodanul, glicerofosfatul, plantaglucida, retinolacetatul, oraza, etazolul-natriu pentru copii.

Urodanul (Urodanum). Componenta (părți): piperazină 2,5; hexametilentetramină – 8,0; litiu benzoat – 2; natriu benzoat – 2,5; natriu fosfat anhidru – 10,0; natriu hidrocarbonat și acid tartric – câte 37,5. Toate ingredientele se usucă în prealabil, se cern prin sită cu orificiile 0,6 mm și se amestecă în ordinea următoare: litiul benzoat, natriul benzoat, piperazina (amestecarea 10 min.), hexametilentetramina (amestecarea 15 min.), natriul fosfat (amestecarea 20 min.), natriul hidrocarbonat și acidul tartric (amestecarea 25 min.). După analiză la masă se adaugă 30 părți după volum alcool 96% și se amestecă pînă se obține o masă plastică uniformă. Masa obținută se granulează obișnuit prin granulador. Granulatele umede se usucă la 70–80°C pînă dispare mirosul de alcool. Granulele finite se ambalează câte 100 g în flacoane.

Glicerofosfatul. Componenta (părți): calciu glicerofosfat – 10, natriu glicerofosfat – 2, zahăr – 88. Amestecul de pulbere se umectează cu apă, după ce masa se granulează și se usucă.

Capitolul 22

FORME MEDICAMENTOASE GAZOASE

Dintre formele medicamentoase gazoase trebuie de menționat, în primul rînd, acele substanțe medicamentoase, care după starea agregativă prezintă gaze (oxigenul, carbonul dioxid, oxidul de azot etc.).

În rețeaua farmaceutică ele sînt puse la dispoziție în baloane de oțel, unde se află sub presiuni mari. Baloanele sînt vopsite în culori speciale, în depen-



Fig. 166. Schema efectului acțiunii microdrajeurilor din spansulă

membrane depinde de natura chimică a substanței grase și grosimea membranei.

O metodă comodă de preparare a microdrajeurilor este suspendarea substanței medicamentoase pulverulente într-un amestec topit de substanțe de acoperit – ceară, alcool cetilic, acid stearic etc. Această suspensie se obține prin metoda de pulverizare. După răcire se obțin microdrajeuri cu diametrul de 30–50 μm . În dependență de raportul dintre substanțele medicamentoase și cele ce formează membrana, se obțin microdrajeuri cu un termen diferit de eliberare a medicamentului. Asupra vitezei de eliberare se poate acționa, adăugând emulgatori (lecitină, tweenuri).

Granule

În diferite cazuri amestecurile pulverulente e rațional să fie eliberate în formă de crupe mici – grăuncioare, granule. Prin granulare se poate mări stabilitatea substanțelor care se umectează la temperatura camerei, cât și de a asigura dizolvarea mai activă și ameliorarea gustului unor pulberi compuse. Toate acestea au dus la apariția unei noi forme medicamentoase oficinale – granulele.

Granulele-conform FS XI sînt o formă medicamentoasă cu aspect de grăuncioare sferice, cilindrice sau neregulate, destinate pentru uz intern, alcătuite dintr-un amestec de substanțe medicamentoase și auxiliare. Dintre cele din urmă fac parte zahărul, zahărul lactic, natriul hidrocarbonat, acidul tartric, calciul hidrogenfosfat, amidonul, dextrina, glucoza, talcul, siropul de

zahăr, alcoolul, apa, coloranții, esențele, conservanții și alte substanțe. Granulele pot fi acoperite cu membrane.

Dimensiunile granulelor (determinate prin cernere) trebuie să fie în limitele 0,2–3,0 mm. Cantitatea granulelor cu dimensiuni mai mari sau mai mici în sumă nu trebuie să depășească 5%. Ele trebuie să fie colorate uniform. Dezagregarea granulelor durează 15 min. (în proba 0,5 g, ca la comprimate), cele acoperite cu membrane – nu mai mult de 30 min. Variațiile admise în conținutul substanțelor medicamentoase nu trebuie să depășească $\pm 10\%$. Cantitatea de talc nu trebuie să depășească 3%.

Producerea pulberilor granulate de obicei nu se deosebește de granularea folosită la prepararea comprimatelor. Industria farmaceutică livrează: urodanul, glicerofosfatul, plantaglicida, retinolacetatul, oraza, etazolul-natriu pentru copii.

Urodanul (Urodanum). Componenta (părți): piperazină 2,5; hexametilentetramină – 8,0; litiu benzoat – 2; natriu benzoat – 2,5; natriu fosfat anhidru – 10,0; natriu hidrocarbonat și acid tartric – câte 37,5. Toate ingredientele se usucă în prealabil, se cern prin sită cu orificiile 0,6 mm și se amestecă în ordinea următoare: litiul benzoat, natriul benzoat, piperazina (amestecarea 10 min.), hexametilentetramina (amestecarea 15 min.), natriul fosfat (amestecarea 20 min.), natriul hidrocarbonat și acidul tartric (amestecarea 25 min.). După analiză la masă se adaugă 30 părți după volum alcool 96% și se amestecă pînă se obține o masă plastică uniformă. Masa obținută se granulează obișnuit prin granulator. Granulatele umede se usucă la 70–80°C pînă dispăre mirosul de alcool. Granulele finite se ambalează câte 100 g în flacoane.

Glicerofosfatul. Componenta (părți): calciu glicerofosfat – 10, natriu glicerofosfat – 2, zahăr – 88. Amestecul de pulbere se umectează cu apă, după ce masa se granulează și se usucă.

Capitolul 22

FORME MEDICAMENTOASE GAZOASE

Dintre formele medicamentoase gazoase trebuie de menționat, în primul rînd, acele substanțe medicamentoase, care după starea agregativă prezintă gaze (oxigenul, carbonul dioxid, oxidul de azot etc.).

În rețeaua farmaceutică ele sînt puse la dispoziție în baloane de oțel, unde se află sub presiuni mari. Baloanele sînt vopsite în culori speciale, în depen-

dență de gazul conținut în el. Bunăoară, baloanele cu oxigen sînt colorate în albastru, cele cu carbon dioxid – în negru. Gazele din farmacie sînt livrate populației în perne speciale din cauciuc înzestrate cu tuburi de cauciuc și ajutaj, care se folosesc pentru aspirare. Toate celelalte gaze sînt transportate direct în instituțiile curative în baloane și acolo sînt folosite în diferite scopuri în aparate speciale. Regulile de folosire (livrare, conservare) a gazelor în baloane sînt studiate în cursul de merceologie farmaceutică.

Mai tipice sînt acele medicamente, ce prezintă sisteme disperse, în care mediul de dispersie totdeauna este gazul, iar mediul dispersat pot fi atît substanțe solide (sistemul S/G), cît și lichide (sistemul L/G). Sistemele S/G se numesc fumuri sau "smog", iar sistemele L/G – ceață. Deoarece în ambele sisteme substanțele solide și lichide au de obicei o dispersie coloidală, ele se numesc "aerosoli". Formele medicamentoase gazoase de obicei includ și așa-numiții aerosoli-spume. Denumirea dată nu este nereușită, deoarece aerosolii și spumele ca sisteme aerodisperse sînt un fel de antipozii.

În primul caz faza dispersată o prezintă particulele lichide sau solide, în al doilea – gazul (aerul). Mediul de dispersie la aerosoli servește gazul (aerul), la spume – lichidul. Cu alte cuvinte, spuma este un sistem de G/L. Aerosolii prezintă sisteme disperse fără structură, spumele – conglomerate unitdispersate. În aerosoli particulele ușor se mișcă, în spume ele pot doar oscila.

22.1. AEROSOLI MEDICINALI (*Aerosolea medicinales*)

Din punct de vedere fizico-chimic, aerosolii pot fi definiți ca dispersii coloidale de particule lichide sau solide, într-un mediu de dispersie gazos (de obicei aer). În limbajul uzual prin aerosol se înțelege un ambalaj care permite folosirea produsului datorită presiunii unui gaz prin pulverizare. Energia necesară dispersării poate fi produsă de un gaz sub presiune, aflat în flacon (gaz propulsor), sau poate fi exterioară.

Norii sau ceața sînt aerosoli saturați, formați din particule lichide dispersate în aer. Fumul, "smogul" și praful sînt aerosoli artificiali ce iau naștere prin dispersare sau condensare.

Aerosolii farmaceutici se obțin prin dispersare. Folosirea medicației cu aerosoli este cunoscută din cele mai vechi timpuri. Fumigațiile medicamentoase sau tratamentul cu vapori de ape minerale sînt menționate de Hipocrat și Galenus. Aerosolii moderni au fost utilizați prima dată în timpul celui de al doilea război mondial sub forma unor insecticide presurizate cu diclordifluor-

netan în flacoane de oțel. Astăzi, aerosolii farmaceutici își găsesc aplicație argă.

Aerosolii farmaceutici sînt dispersii stabile ale unor medicamente sub formă de picături de lichid sau particule solide într-un mediu gazos. Finețea dispersiei, omogenitatea și stabilitatea sînt caracteristicile cele mai importante.

De obicei, faza dispersată este un lichid care, deși are o densitate mult mai mare decît gazul, picăturile lui plutesc. Acest fenomen se petrece, deoarece picăturile de lichid sînt atît de mici, încît se pot deplasa datorită mișcării browniene sau prin intermediul curenților de convecție. În plus, sarcinile electrostatice de același semn provoacă respingerea particulelor și împiedică un anumit timp reunirea și sedimentarea. Cu toate acestea, în mod inevitabil se produce pînă la urmă coalescența și depunerea particulelor.

Particulele fazei dispersate (interne) au diametrul mediu cuprins între 0,05–5 μm .

Aerosolii folosiți ca medicament pot fi obținuți prin dispersarea cu vapori de apă sau cu aer sub presiune cu ajutorul duzelor și prin dispersare cu un gaz propulsor.

Aerosolii se folosesc mai ales pentru aplicații în căile respiratorii, dar și în dermatologie, în afecțiuni ORL etc.

Aerosolii ca formă medicamentoasă au un șir de avantaje. Principalul este finețea înaltă, de care depinde îndeosebi acțiunea farmacologică a substanțelor. Aspirînd aerosolii, medicamentul nu este supus acelor transformări, care au loc fiind administrate intern, deci lipsesc factorii ce acționează asupra medicamentelor în tractul gastrointestinal, sucii cu fermenții lui activi, bariera parțială a ficatului, pierderile medicamentului. Aerosolii au un șir de avantaje și față de medicamentele injectabile subcutanate, intramusculare și intravenoase; în primul rînd, lipsește factorul durerii.

22.1.1. Aerosoli pentru inhalații individuale

Aerosolii pentru inhalații individuale pot fi obținuți cu diferite sisteme de inhalatoare de buzunar. Unul din cei mai simpli inhalatori de buzunar este prezentat în fig. 167.

Inhalatorul se folosește în felul următor. În capac (5) se toarnă pulberea pînă la semnul interior și doza dată se toarnă în cilindru cu o sită fină, în prealabil scoasă din fund (1). Apoi în cilindru (2) se introduce cilindru (3) cu o sită mai rară și ajutorul pentru inhalare (4), după ce pulberea se introduce în nas.

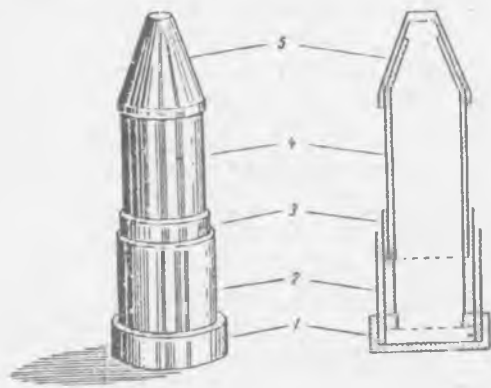


Fig. 167. Inhalator de buzunar pentru aspirarea pulberilor. Lămurire în text

Vaporii substanțelor volatile pentru inhalație pot fi produși atât de lichide, cât și de formele medicamentoase solide.

Dintre substanțele solide volatile pot fi menționate sărurile inhalatoare, preferate pe larg în prima jumătate a sec. XIX. Principala sare inhalatoare era amoniul carbonat, care ușor se descompune în amoniac și carbon dioxid. Amoniul carbonat se îmbiba cu substanțe aromate, uneori se

umecta cu soluție de amoniac 10% și se livra în borcănase închise etanș.

Cu substanțe medicamentoase volatile se îmbibă vata sau alt material cu o suprafață mare, și se livrează în formă de vată inhalatoare. Pentru întrebuințare au fost propuse inhalatoare de buzunar.

Ingacamful. Lichidul volatil are componența următoare: camfor 0,3 g, mentol 0,17 g, eter metilic al acidului salicilic 0,08 g și ulei de eucalipt 0,1 g.

Expulzarea aerosolului. Expulzarea aerosolului poate fi făcută diferit în dependență de tipul preparatului, solventul în care a fost dizolvată sau dispersată substanța activă, de valvă și mai ales de gazul propulsor.

Se deosebesc trei tipuri de expulzări: simplă, cu turbulență și turbulența și expansiunea particulelor dispersate. În primul caz este vorba de o condiționare sub presiune, și nu de un aerosol propriu-zis, preparatul fiind expulzat sub formă nedispersată. În al doilea caz particulele care au dimensiuni de 50–200 μm sînt dispersate cu turbulență avînd o mișcare determinată de direcția jetului și de tipul de valvă, de gazul propulsor. Cînd particulele dispersate sînt lichide, se vorbește de nebulizare, iar produsul este un aerosol de suprafață. În cel de al treilea caz picăturile după prima dispersare, datorită valvei, sînt supuse unei expansiuni puternice prin volatilizarea gazului lichid. Se obțin particule de dimensiuni de ordinul micronilor. Un astfel de produs este un aerosol uscat.

Clasificarea aerosolilor se face, de obicei, după mărimea particulelor fazei dispersate (tab. 12).

Formele medicamentoase obținute cu ajutorul aerosolilor sînt din cele mai variate. Aerosolii adevărați servesc pentru absorbția medicamentelor în

Clasificarea aerosolilor

Denumirea tipului de aerosol	Diametrul particulelor, în μm	Mișcarea în aer	
Aerosol molecular	0,01—0,1	ascendentă	pulverizare fină; stabilitate mare
Aerosol coloidal	0,1 — 5	plutire	—
Aerosol	8 — 25	plutire	—
Spray	250 — 1000-	descendentă	pulverizare umedă, stabilitate mică

căile respiratorii profunde, pentru dezinfectarea spațiilor sau ca insecticide. Spray-urile se utilizează pentru anestezice locale, în dermatologie, pentru aplicarea locală a unor antiseptice etc. Sub formă de spray se întîlnesc numeroase preparate cosmetice.

Aerosolii adevărați sînt dispersiile, ale căror particule au dimensiuni sub $0,5 \mu\text{m}$ și sînt propulsate cu gaze lichefiate. Un astfel de aerosol se obține cu freon 12 în proporție de 95%. Substanța activă sau soluția sa trebuie să fie stabilă în gazul propulsor. Soluțiile apoase nu sînt miscibile cu freonii. De aceea pentru medicamentele solubile în apă realizarea unui aerosol adevărat nu este posibilă în stare de pulbere.

22.1.2. Obținerea dispersiei cu vapori de apă

Unele substanțe volatile pot fi transformate în aerosoli în prezența vaporilor de apă. Modul cel mai simplu de realizare este presarea sau turnarea acestora în apă încălzită la 65°C , cînd se produce volatilizarea după care urmează condensarea în particule fine. Inhalațiile cu uleiuri eterice sau alte substanțe volatile se administrează sub această formă. După același principiu lucrează și aparatele folosite pentru inhalații în clinici.

Generatoarele de aerosoli, folosite în spitale, sînt formate dintr-un dispozitiv de pulverizare cu aer comprimat. Doza de lichid care se administrează este împinsă printr-un tub capilar cînd rezultă picături foarte fine. Curentul puternic de aer creează o depresiune la extremitatea capilarului, antrenează lichidul și îl transformă în picături care nu depășesc $0,5 \mu\text{m}$.

Aparatul este prevăzut cu un sistem de încălzire, deoarece datorită destinderii aerului comprimat produsul se răcește.

22.1.3. Obținerea dispersiilor cu ajutorul duzelor

O serie de dispozitive produc aerosoli cu ajutorul duzelor. Soluțiile de uleiuri eterice sau alte substanțe sînt dispersate, suflînd un jet puternic de aer prin intermediul unui tub capilar prin care soluția este absorbită în sus datorită vidului care se formează. Lichidul dispersat în astfel de condiții dă picături mari. Prin plasarea unei șicane în calea jetului se formează picături mai fine. Dispozitivele construite după acest principiu se numesc nebulizatoare. Jetul poate fi creat prin presarea unei pere de cauciuc sau chiar prin deformarea elastică a peretelui flaconului confecționat din material plastic.

22.1.4. Aerosoli cu gaz propulsor

Acest tip de aerosoli sînt condiționați în ambalaje ermetice din care se poate expulza conținutul cu ajutorul unui gaz propulsor. Astfel de generatoare de aerosoli sînt recipiente rezistente cu o presiune internă definită de obicei mai sus de 2 atmosfere prevăzute cu deschideri speciale denumite valve.

Aerosolii cu gaze propulsoare oferă avantajul protejării produsului pînă la golirea lui. Printr-o formulare și preparare corespunzătoare se pot obține preparate stabile, eventual, lipsite de germeni. Aceste ambalaje sînt comode și prezintă o mare eficiență.

Un aerosol de acest tip (fig. 168) este compus dintr-un recipient (4), o valvă (1, 2), gaz propulsor (3) și produs de distribuit (6) sub formă lichidă. Conținutul din flacon este constituit în majoritatea cazurilor din două faze distincte: faza lichidă și faza gazoasă. Faza gazoasă este formată din gazul propulsor, iar faza lichidă dintr-o dispersie lichidă de produs activ și gaz propulsor lichefiat.

22.1.5. Recipiente

Generatorul aerosol este un ansamblu constituit dintr-un recipient care nu mai poate fi reutilizat, confecționat din metal, sticlă sau plastic, care conține un gaz comprimat sau lichefiat și produsul de dispersat, prevăzut cu un dispozitiv care permite expulzarea conținutului sub formă de particule lichide, solide, de spumă sau de paste. Recipientele metalice (fier, oțel, aluminiu) sînt cele mai folosite. Pentru evitarea colorării sînt lăcuite cu pelicule sau acoperite la interior cu un strat de oțel inoxidabil.

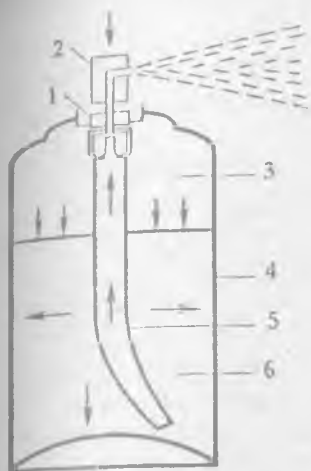


Fig. 168. Schema unui recipient aerosol: 1 - valvă; 2 - cap de pulverizare; 3 - gaz propulsor; 4 - recipient; 5 - tub plonjor; 6 - produs de distribuit

Recipientele de sticlă sînt întotdeauna acoperite cu material plastic pentru mărirea rezistenței (polivinil clorid) și pentru protecție în caz de spargere.

Recipientele de plastic rezistent sînt mai puțin folosite, deoarece deși sînt stabile la coroziune, ușoare și economice, nu asigură stabilitatea preparatelor.

Recipientele sînt prevăzute cu o valvă care are o deschidere calibrată. Valva este elementul care asigură utilizarea conținutului aflat sub presiune. Valva asigură o obturare etanșă a recipientului și permite distribuția conținutului printr-o acțiune mecanică simplă de apăsare. Cînd apăsarea încetează, revine la poziția închis.

Există o gamă destul de variată de tipuri de valvă, dar, în principiu, o valvă este compusă din (fig. 169) cap de apăsare (2), capsulă de sertizare (3), garnitură de cauciuc (4), tijă

(6), arc (7), pungă de capron (8), tub plonjor (9) și jiclor (5).

Capsula de sertizare reprezintă partea care fixează valva de deschidere a flaconului. Corpul valvei (1) este fixat de capsula de sertizare și cuprinde elementele care închid și deschid valva (jiclorul și arcul). Este confecționat din material plastic. Tubul plonjor permite circulația conținutului de la fundul flaconului pînă la valvă. Jiclorul sau supapa face legătură între capul de apăsare și corpul valvei. Este o piesă mobilă care asigură trecerea conținutului din flacon prin jiclor, cînd este acționat capul de apăsare. Resortul metalic are rolul de a deschide valva prin coborîrea jiclorului și asigură închiderea valvei cînd apăsarea încetează. Capul sau butonul de apăsare condiționează caracteristicile jetului prin dimensiunile și forma orificiului.

Valvele pot fi în dependență de modul de eliberare a conținutului:

- valve cu debit continuu care asigură emisiunea atît timp, cît durează presiunea pe capul de apăsare;
- valve dozatoare care eliberează o cantitate determinată de produs, indiferent de durata presiunii exercitate.

Pentru aceasta valvele sînt dotate cu o cameră dozatoare.

După tipul de cap de pulverizare, natura emisiei poate lua diferite forme:

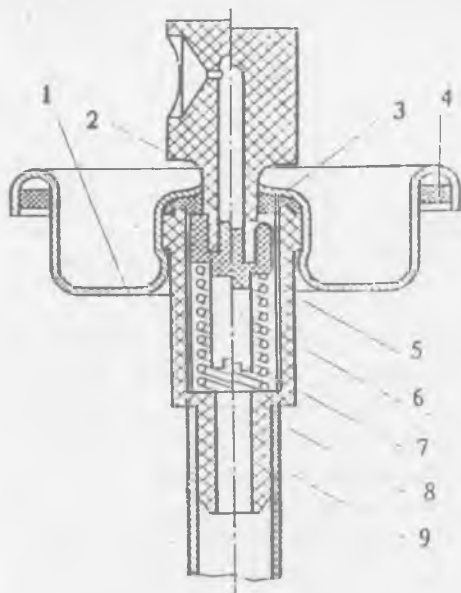


Fig. 169. Schema unei valve: 1 — corpul valvei; 2 — cap de apăsare; 3 — capsulă de sertizare; 4 — garnitură de cauciuc; 5 — jiclor; 6 — tijă; 7 — arc; 8 — punghă de capron; 9 — tub plonjor

— formă de jet localizat pentru suprafețe mici (suprafețe cutanate) limitate și în stomatologie;

— formă de pensulă pentru suprafețe cutanate mari;

— formă de ceață — pentru căile respiratorii;

— formă de emulsie etalată la creme, spume.

Aerosolii medicinali se obțin prin folosirea unui șir de substanțe diferite, care formează următoarele patru grupe principale: substanțe active, solvenți, substanțe auxiliare, propulsori. Substanțele active sau medicamentose au rolul principal în componența aerosolilor asigurând astfel efectul curativ. Substanțele medicamentoase din toate grupele farmacologice pot fi folosite în calitate de substanțe active.

Solvenții folosiți la producerea aerosolilor pot fi substanțe organice și apă, care servesc pentru obținerea soluțiilor substanțelor active.

Substanțele auxiliare servesc pentru obținerea unei forme mai apte pentru eliminarea substanței medicamentoase. Cu ajutorul substanțelor auxiliare aerosolii pot fi obținuți în formă de soluție, unguent, emulsie, liniment, film elastic, pastă, spumă. În calitate de substanță auxiliară se folosesc tensioactivele a trei clase: anionactive, cationactive și neionogene. Din ele fac parte, bunăoară, esterii compuși ai glicolilor superiori și inferiori, aminele primare alifaticе, diferiți derivați ai lanolinei, uleiuri vegetale și minerale sulfonate, alcooli oxietilați, amide, amine, tweenuri, spanuri, esteri pe baza glicerolului, etiloleatul, cremoforul, cremolanul, triesterii pentaeritritului, celuloza microcristalină, laurații și miristații trietanolaminei etc.

Din grupa a patra a substanțelor principale trebuie de menționat propulsorii.

22.1.6. Propulsorii

Propulsorii constituie faza gazoasă ce este reprezentată de un amestec de gaze comprimate sau lichefiate, care exercită asupra conținutului o presiune mai mare decât presiunea atmosferică. Propulsorii sînt forța motrice a ansamblului presurizat care are rolul unui piston la suprafața conținutului din recipient. Gazele folosite ca propulsori trebuie să fie inodore, inerte din punct de vedere chimic, neiritante, netoxice, neinflamabile, neexplozibile și să aibă o bună capacitate de dizolvare și un punct de fierbere mai jos de temperatura camerei.

Din punct de vedere agregativ, propulsorii se clasează în următoarele trei grupe principale: gaze comprimate, gaze lichefiate și solvenți organici ușor volatili.

22.1.6.1. Gaze comprimate

Gazele comprimate pot fi parțial solubile sau insolubile în produsul dispersat. Carbonul dioxid și protoxidul de azot sînt considerate gaze parțial solubile în produs (faza lichidă). De obicei, se preferă folosirea gazelor insolubile cum sînt azotul și argonul. În domeniul farmaceutic mai frecvent utilizat este azotul. Azotul purificat este perfect tolerat din punct de vedere chimic.

22.1.6.2. Gaze lichefiate

În cazul folosirii de gaze lichefiate, presiunea din recipient este determinată de presiunea de vapori a propulsorului, și nu de cantitatea acestuia. De aceea presiunea rămîne constantă, menținîndu-se echilibrul între presiunea de propulsor lichefiat și fracțiunea în stare de vapori. Cînd se deschide valva, se evacuează o cantitate de amestec de medicament și propulsor, dar presiunea internă rămîne aceeași. Propulsorii lichefiabili au un rol deosebit în asigurarea eficacității, putînd fi considerați ca făcînd parte integrantă din formulă.

Așa cum s-a arătat la anumite tipuri de aerosoli, ruperea picăturilor are loc în două faze: la început agresiv prin ventilul valvei, apoi se produce evaporarea spontană a gazului propulsor, expansiune care duce la mărirea volumului de circa 300 ori. Gradul de rupere a picăturilor depinde de produsul activ, de propulsor, de raportul cantitativ dintre aceștia, de dimensiunile ori-

ficiului de evacuare, de valvă și de tipul capului de apăsare. Dimensiunea particulelor este cu atât mai mică, cu cât porțiunea de gaz propulsor este mai mare. Gazele lichefiate folosite ca propulsori sînt hidrocarburi alifatice simple sau halogenate cu punct de fierbere relativ apropiat de temperatura ambiantă și care pot fi lichefiate convenabil fie prin răcire, fie prin presiune.

Derivații cloroflorați ai metanului și etanului sînt cei mai utilizați. Denumirea comercială cea mai cunoscută este de freoni. Această denumire este urmată de un număr format din trei cifre. Prima cifră din stînga reprezintă numărul de carboni minus 1 (C-1). La derivații metanului, cifra fiind 0, se ajunge la un număr de două cifre. Cifra a doua reprezintă numărul atomilor de hidrogen plus 1 (H + 1), iar cifra a treia numărul atomilor de fluor (F).

Diclorodifluormetanul (CCl_2F_2), freon 12 sau propulsor 12 cu punctul de fierbere - 29,8°C, este cel mai utilizat, este neinflamabil și netoxic.

Triclorfluormetanul (CCl_3F), freon 11 sau propulsor 11, are un atom de clor în plus și unul de fluor în minus și deci o greutate moleculară mai mare. Punctul de fierbere mai ridicat îi limitează aplicațiile.

Diclorotetrafluoretanul ($\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$), freon 114, este de asemenea frecvent folosit.

Cu toate că inițial compușii cloroflorați au fost considerați netoxici, ulterior s-au semnalat unele modificări pe care propulsorii le pot provoca la nivelul plămînilor. În cantități mari sau după administrări abuzive aceste gaze pot determina fenomene toxice cu efect refrigerent care duc la obturarea laringelui, efecte halucinogene și intoxicații la nivel cardiovascular cu urmări grave.

Utilizarea aerosolilor medicamentoși cosmetici sau alte aplicații trebuie făcute cu prudență pentru a evita riscurile de intoxicație.

22.1.6.3. Solvenți organici ușor volatili

Grupa dată de propulsori este prezentată de următoarele substanțe: vinilcloridul, etilencloridul, metilencloridul și metilcloroformul. Ei nu sînt utilizați ca atare, ci numai în amestec cu freonii pentru coborîrea presiunii vaporilor saturați ai propulsorilor principali. Utilizarea propulsorilor compușilor clorului este economică, însă ei distrug recipientele plastice și cauciucul, hidrolizează, mai ales o dată cu mărirea temperaturii. Aceasta constituie cauza că clorsubstituenții carbonului nu se utilizează pe larg la producerea aerosolilor farmaceutici.

Aerosolii medicinali, care sînt eliminați din recipiente în diferite forme, după modul administrării în practica curativă se clasifică în: 1) remedii ce substituie medicamentele pentru uz intern (aerosoli pentru inhalații); 2) remedii pentru administrarea externă.

22.1.7. Prepararea aerosolilor

Aerosolii se produc la uzine în secții specializate, unde au loc, de obicei, trei operații tehnologice principale: prelucrarea substanțelor active sub formă de soluție, suspensie etc., prepararea propulsorilor (ori amestecul lor) și umplerea propriu-zisă a recipientelor.

Prepararea substanțelor active conform formulei are loc în reactoare închise. Preparatul gata se transferă din reactor cu pompe speciale în colector (rezervor), de unde prin scurgerea liberă sau sub presiune se trece la linia de umplere cu aparatul de dozare. Amestecul de propulsori se prepară în încăperi speciale. Operațiile tehnologice, legate de prepararea propulsorilor, se deosebesc în dependență de aceea, în ce mod propulsorii se transportează la linia de umplere. Transportarea poate fi efectuată ori cu pompa, ori sub presiune cu gaze inerte — azot sau vapori de propulsori. A treia operație este umplerea propriu-zisă. Linia de umplere reprezintă o serie de semiautomate aparte, ori un utilaj automat, compact unit într-o linie conform consecutivității operațiilor tehnologice.

Liniile de umplere a recipientelor cu aerosoli se clasifică după productivitate în linii de: 1) productivitate mică (10–25 bucăți pe minut); 2) productivitate medie (50–70 bucăți pe minut); 3) productivitate mare (100 de bucăți și mai mult pe minut).

La liniile de productivitate mare și medie se instalează utilaj automat cu productivitate sporită.

Liniile de productivitate mică pot fi afit automatizate, precum și în flux, folosind munca manuală.

Secția de preparare a aerosolilor poate avea două-trei linii cu o productivitate de 20–25 milioane recipiente pe an. Majoritatea uzinelor de peste hotare au productivitatea menționată.

Schema tehnologică de preparare a aerosolilor este prezentată în fig. 170.

Recipientele goale nimeresc la automatul (1) vibrator alimentator de tip mecanic. De la automatul alimentator recipientele nimeresc pe masa transportorului (2), asigurînd lucrul continuu al liniei. De pe masa de primire a auto-

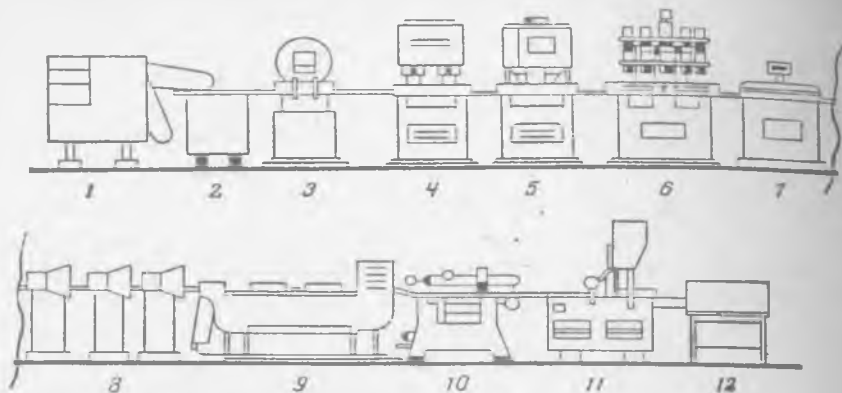


Fig. 170. Linia automată pentru producerea recipientelor cu aerosoli. Lămurire în text

matului (2) recipientele nimeresc la transportorul central și se împing la automatul de suflare (3). Pentru umplerea dozată în recipiente a preparatelor lichide în linie este montat un automat tip rotativ (4). Preparatul alimentează prin conductă continuu automatul. Apoi în recipientul care se mișcă pe transportorul central se montează manual supapa cu tubul plonjor. Etanșarea supapei se execută la automatul rotativ (5). Pentru umplerea recipientului cu propulsor și dozarea lui servește automatul rotativ (6). Propulsorul sub presiune se alimentează în automat prin conductă.

Fidelitatea umplerii se controlează la balanțele automate (7). Ambalajele cu devieri mari de la masa necesară se înlătură de pe transportor. Ambalajele controlate nimeresc la semiautomatul pentru controlul funcționării valvei (8), apoi la instalația semiautomată pentru controlul recipientului și al etanșării valvei (9), care reprezintă o cadă cu apă la temperatura 40–50°C. Etanșarea se controlează vizual. La apariția bulelor operatorul înlătură din cadă recipientul. Din camera de uscare ambalajele, pe transportor și o trecere specială, nimeresc pe un jgheab înclinat, care orientează ambalajul în poziție orizontală, și se rostogolesc la automatul de etichetare (10). Apoi recipientele din nou sînt orientate vertical și se trec la automat (11), unde pe corpul valvei se îmbracă un capac protector.

Mișcîndu-se mai departe, recipientul nimerește la contor (12) de unde trece pe masa de ambalare. Ambalarea produsului finit în tara de transportare se efectuează manual și este alcătuită din următoarele operații: controlul lucru-

lui supapelor, îmbrăcarea capacului protector, încheierea etichetelor, aranjarea în penale a recipientelor pulverizatorului și transmiterea la depozit. La transportare, cutiile cu preparate trebuie ferite de lovituri, căderi și alte defecte mecanice. Ambalajele aerosolilor se păstrează la temperatura de pînă la 40°C.

22.1.8. Controlul preparatelor

Controlul aerosolilor se referă la urmărirea calității diferitelor părți componente: substanțe active, propulsori, recipiente. La produsele finite se controlează: etanșeitatea și funcționarea valvelor, corectitudinea dozării, mărimea particulelor, presiunea, siguranța, determinarea vitezei de emisie.

Cercetarea mărimii particulelor se face prin determinări indirecte: viteza de cădere, urmele lăsate de picături pe o anumită suprafață și măsurări microscopice.

22.1.9. Aerosoli pentru căile respiratorii

Aerosolii vehiculați în mod adecvat în tractul respirator pentru a acționa asupra căilor respiratorii inferioare sau superioare sînt denumiți **aerosoli de inhalajie**. Mărimea particulelor care se află în limitele de 0,5–10 μm , asigură un efect terapeutic optim. Administrarea medicamentelor sub formă de aerosoli poate produce un efect local asupra mucoaselor, musculaturii sau asupra florei bacteriene din căile respiratorii. Pentru tratamente pulmonare locale se folosesc antibiotice, bronhodilatatoare, anestezice etc. Bunăoară preparatul "Ingalipt" reprezintă o soluție apoasă de sulfanilamide, antiseptice, corigente și uleiuri eterice. Preparatele "Eukamen" și "Kameton" conțin mentol și uleiuri de eucalipt, camfor, ricin, măsline, soluție alcoolică de furacilină și cloretonă. Aerosolii pot fi utilizați și pentru a produce un efect sistemic cînd substanțele active pătrund în circulația sanguină pulmonară și apoi în cordul drept și în sistemul arterial. Din acest punct de vedere administrarea de aerosoli prezintă avantaje nete față de tratamentul pe cale orală sau parenterală. Se pot administra pentru efect general principii active puternice, a căror doze sînt reduse: glicozide, vaccinuri, biocatalizatori sau alte medicamente care se absorb direct în sînge: vasodilatatoare, vasoconstrictoare, cardiotonice, diuretice, convulsive, stimulanți sau depresivi ai sistemului nervos central.

22.1.10. Aerosoli pentru uz extern

Aerosolii pentru uz extern ocupă un loc deosebit și sînt folosiți pe larg în dermatologie, chirurgie, ginecologie etc. Teoretic și practic toate bolile topice pot fi tratate cu aerosoli în formă de soluție, unguente, emulsii, paste, filme elastice, deoarece se exclude contactul manual cu suprafața tratată, produsul din recipient este izolat de atmosferă, iar administrarea este rapidă și comodă. Dintre aerosolii externi este răspîndit pe larg "Furaplastul".

22.1.11. Conservarea și întrebuințarea aerosolilor

Transportînd și conservînd aerosolii, este necesar ca ei să fie feriți de ciocniri și căderi. În primul rînd, aceasta se referă la recipientele de sticlă. Avînd în vedere că conținutul recipientelor se află sub presiune, în caz de lovire ori ciocnire poate avea loc spargerea balonului, iar schijele formate pot răni puternic fața și alte părți ale corpului. La baloanele metalice prin lovire se poate pierde etanșeitatea.

Baloanele cu aerosoli trebuie păstrate departe de foc și de aparatele de încălzit, ferite de razele solare directe. Temperatura conservării nu trebuie să depășească 25°C. La temperaturi mai ridicate presiunea crește și poate avea loc explozia balonului. Primul semn de explozie a baloanelor metalice este umflarea fundului.

Suvoiul aerosol nu trebuie îndreptat în flacăra deschisă sau pe suprafața corpurilor supraîncălzită, în unele cazuri produsul și propulsorul se pot aprinde, îndeosebi aerosolii cosmetici. Totodată, fiind în contact cu suprafețe supraîncălzite, poate avea loc descompunerea produselor și a propulsorilor, ca rezultat se formează substanțe toxice.

Este periculos cazul nimeririi stratului de aerosol în ochi. Aceasta poate duce la pierderea temporară a vederii. În așa cazuri se recomandă de spălat imediat ochii cu apă rece.

Cînd recipientul aerosolului este pus în funcțiune, e nevoie ca ultimul să fie ținut strict vertical. Înclinarea într-o parte sau alta, mai ales cînd în balon a rămas puțin produs, duce la consumarea propulsorului. Utilizarea recipientelor în poziția "cu capul în jos" de asemenea duce la pierderea propulsorului, dereglarea funcționării normale a balonului. Faptul este periculos mai ales pentru acele recipiente, la care în calitate de propulsor servește gazul lichefiat: numai printr-o apăsare pe capul valvei se poate scoate din funcție

ambalajul aerosolului. Dacă este necesară folosirea ambalajului în poziția "cu capul în jos", aceasta trebuie să fie indicat special în instrucție și pe etichetă.

Capitolul 23

SUSPENSII ȘI EMULSII FARMACEUTICE. LINIMENTE

Suspensiile farmaceutice prezintă forma medicamentoasă cu conținut de substanțe lichide, solide, insolubile în mediul de dispersie lichid. La agitare suspensiile trebuie să dea o dispersie omogenă. Mărimea particulelor fazei dispersate variază între 0,1–100 μm .

Suspensiile sînt sisteme instabile termodinamic. Instabilitatea lor se manifestă atît prin tendința de sedimentare a particulelor fazei solide (instabilitate cinetică), cît și prin tendința lor de creștere a dimensiunilor și de modificarea gradului de dispersie (instabilitate agregativă). Suspensiile industriale trebuie să-și păstreze omogenitatea timp de 2–3 ani.

Stabilitatea suspensiilor este influențată de numeroși factori, dintre care menționăm: concentrația fazei dispersate, dimensiunea, forma și sarcina electrică a particulelor, creșterea cristalelor, vîscozitatea mediului de dispersie, temperatura și agitația mecanică în timpul transportării etc.

Suspensiile constituie administrarea preferată pentru o serie de medicamente importante de uz intern în pediatrie, înlocuindu-se unele forme medicamentoase solide, mai greu acceptabile (pulberi, comprimate, drajeuri) și mai dificil de dozat. Dozarea, în funcție de vîrstă, poate fi făcută mai corect prin administrarea cu lingurițe speciale, păhărele de dozat sau sub formă de picături.

Emulsiile farmaceutice prezintă o formă medicamentoasă lichidă obținută din două lichide nemiscibile, dispersate și stabilizate cu ajutorul tenzidelor. Astfel, emulsiile prezintă sisteme eterogene constituite dintr-un lichid dispersat intim într-un alt lichid cu care nu este miscibil, sub formă de picături ale căror diametru este, în general, de 1–50 μm .

Recent s-a descoperit și un tip special de emulsii denumite microemulsii sau emulsii transparente, care sînt caracterizate prin dimensiunile foarte mici ale particulelor fazei interne – circa 0,05 μm , iar lichidele, care constituie cele două faze, au același indice de refracție. Aceste emulsii sînt destinate pentru uz intern și sînt întotdeauna emulsii U/A.

22.1.10. Aerosoli pentru uz extern

Aerosolii pentru uz extern ocupă un loc deosebit și sînt folosiți pe larg în dermatologie, chirurgie, ginecologie etc. Teoretic și practic toate bolile topice pot fi tratate cu aerosoli în formă de soluție, unguente, emulsii, paste, filme elastice, deoarece se exclude contactul manual cu suprafața tratată, produsul din recipient este izolat de atmosferă, iar administrarea este rapidă și comodă. Dintre aerosolii externi este răspîndit pe larg "Furaplastul".

22.1.11. Conservarea și întrebuințarea aerosolilor

Transportînd și conservînd aerosolii, este necesar ca ei să fie feriți de ciocniri și căderi. În primul rînd, aceasta se referă la recipientele de sticlă. Avînd în vedere că conținutul recipientelor se află sub presiune, în caz de lovire ori ciocnire poate avea loc spargerea balonului, iar schijele formate pot răni puternic fața și alte părți ale corpului. La baloanele metalice prin lovire se poate pierde etanșeitatea.

Baloanele cu aerosoli trebuie păstrate departe de foc și de aparatele de încălzit, ferite de razele solare directe. Temperatura conservării nu trebuie să depășească 25°C. La temperaturi mai ridicate presiunea crește și poate avea loc explozia balonului. Primul semn de explozie a baloanelor metalice este umflarea fundului.

Suvoiul aerosol nu trebuie îndreptat în flacără deschisă sau pe suprafața corpurilor supraîncălzită, în unele cazuri produsul și propulsorul se pot aprinde, îndeosebi aerosolii cosmetici. Totodată, fiind în contact cu suprafețe supraîncălzite, poate avea loc descompunerea produselor și a propulsorilor, ca rezultat se formează substanțe toxice.

Este periculos cazul nimeririi stratului de aerosol în ochi. Aceasta poate duce la pierderea temporară a vederii. În așa cazuri se recomandă de spălat imediat ochii cu apă rece.

Cînd recipientul aerosolului este pus în funcțiune, e nevoie ca ultimul să fie ținut strict vertical. Înclinarea într-o parte sau alta, mai ales cînd în balon a rămas puțin produs, duce la consumarea propulsorului. Utilizarea recipientelor în poziția "cu capul în jos" de asemenea duce la pierderea propulsorului, dereglarea funcționării normale a balonului. Faptul este periculos mai ales pentru acele recipiente, la care în calitate de propulsor servește gazul lichefiat: numai printr-o apăsare pe capul valvei se poate scoate din funcție

ambalajul aerosolului. Dacă este necesară folosirea ambalajului în poziția "cu capul în jos", aceasta trebuie să fie indicat special în instrucție și pe etichetă.

Capitolul 23

SUSPENSII ȘI EMULSII FARMACEUTICE. LINIMENTE

Suspensiile farmaceutice prezintă forma medicamentoasă cu conținut de substanțe lichide, solide, insolubile în mediul de dispersie lichid. La agitare suspensiile trebuie să dea o dispersie omogenă. Mărimea particulelor fazei dispersate variază între $0,1-100\ \mu\text{m}$.

Suspensiile sînt sisteme instabile termodinamic. Instabilitatea lor se manifestă atît prin tendința de sedimentare a particulelor fazei solide (instabilitate cinetică), cît și prin tendința lor de creștere a dimensiunilor și de modificarea gradului de dispersie (instabilitate agregativă). Suspensiile industriale trebuie să-și păstreze omogenitatea timp de 2-3 ani.

Stabilitatea suspensiilor este influențată de numeroși factori, dintre care menționăm: concentrația fazei dispersate, dimensiunea, forma și sarcina electrică a particulelor, creșterea cristalelor, vîscozitatea mediului de dispersie, temperatura și agitația mecanică în timpul transportării etc.

Suspensiile constituie administrarea preferată pentru o serie de medicamente importante de uz intern în pediatrie, înlocuindu-se unele forme medicamentoase solide, mai greu acceptabile (pulberi, comprimate, drajeuri) și mai dificil de dozat. Dozarea, în funcție de vîrstă, poate fi făcută mai corect prin administrarea cu lingurițe speciale, pîhărele de dozat sau sub formă de picături.

Emulsiile farmaceutice prezintă o formă medicamentoasă lichidă obținută din două lichide nemiscibile, dispersate și stabilizate cu ajutorul tensidelor. Astfel, emulsiile prezintă sisteme eterogene constituite dintr-un lichid dispersat intim într-un alt lichid cu care nu este miscibil, sub formă de picături ale căror diametru este, în general, de $1-50\ \mu\text{m}$.

Recent s-a descoperit și un tip special de emulsii denumite microemulsii sau emulsii transparente, care sînt caracterizate prin dimensiunile foarte mici ale particulelor fazei interne – circa $0,05\ \mu\text{m}$, iar lichidele, care constituie cele două faze, au același indice de refracție. Aceste emulsii sînt destinate pentru uz intern și sînt întotdeauna emulsii U/A.

Emulsiile parenterale de tipul U/A cînd sînt administrate pe cale intravenoasă pentru introducerea unor uleiuri, grăsimi, vitamine liposolubile sau de tipul A/U cînd sînt administrate intramuscular au un efect întîrziat. Pentru uz extern se folosesc, de asemenea, ambele tipuri de emulsii.

Emulsiile ca și suspensiile au un șir de avantaje. Astfel emulsiile de uz intern constituie un mod avantajos de administrare a uleiurilor medicinale sau a altor produse lipofile, deoarece gustul fazei interne este mascat.

Emulsiile de tipul U/A sînt mai ușor absorbite. S-a demonstrat că unele vitamine liposolubile sînt mai bine absorbite pe cale orală sub formă de emulsie decît prin administrarea sub formă de soluție uleioasă.

Administrarea externă a emulsiilor lichide de ambele tipuri permite diferențierea acțiunii care poate fi de suprafață sau la nivelul straturilor interne ale pielii.

Emulsiile de tipul U/A sînt folosite pentru preparate dermatocosmetice lavabile, pe cînd cele A/U pentru preparate emoliente și de curățire.

Linimente sau unguente lichide se numesc formele medicamentoase, ce prezintă lichide dense ori geluri, folosite extern prin întinderea lor pe piele. Din punctul de vedere al mediului de dispersie, care are rolul de excipient, această grupă de linimente poate fi separată în linimente ce conțin uleiuri grase (olimenta) și săpunuri (saponimenta). Din punct de vedere fizico-chimic, linimentele de asemenea sînt eterogene. Aici deosebim linimente soluții, emulsii, suspensii și sisteme combinate.

Cerința principală față de linimente este stabilitatea lor la transportare și conservare timp de trei ani și mai mulți.

23.1. METODELE PREPARĂRII ȘI APARATAJUL

De obicei schema tehnologică de preparare a suspensiilor și emulsiilor constă din: pregătirea componentelor inițiale, prepararea suspensiei sau a emulsiei primare prin încorporarea substanțelor medicamentoase în faza corespunzătoare, omogenizarea, dozarea și ambalarea.

La prepararea acestor forme medicamentoase în condiții de uzină se folosesc următoarele procedee: 1) amestecarea; 2) forfecarea în mediul lichid; 3) micronizarea cu ajutorul ultrasunetului. Alegerea modului de preparare depinde de gradul final de dispersie, de particularitățile substanțelor inițiale și ale emulgatorului.

23.1.1. Prepararea

Utilajul folosit pentru prepararea emulsiilor în cantități mari este reprezentat de o serie de aparate care dezvoltă energia necesară pentru obținerea unor produse stabile.

Factorul mecanic major implicat este gradul de forfecare și de turbulență necesar pentru a produce o dispersare cât mai avansată a picăturilor.

Diferite mecanisme produc o agitare, a cărei intensitate este determinată de volumul de lichid, de vîscozitatea sistemului și de tensiunea interfascială. Ultimii doi factori sînt influențați de tipul de emulsie, de raportul fazelor și de tipul și concentrația emulgatorilor. De aceea nu se poate folosi o singură metodă sau un același tip de aparataj pentru toate emulsiile și suspensiile.

Fabricarea industrială a emulsiilor necesită utilaje speciale, formulări și tehnică de lucru mai complexe pentru a asigura o stabilitate prelungită.

Emulsiile parenterale intravenoase, fabricate în condiții de uzină, de curînd introduse în terapeutică, constituie o metodă avantajoasă de nutriție a organismului cu substanțe, care la anumiți bolnavi nu pot fi administrate oral.

Exemplu poate servi preparatul Lipofundin, care reprezintă o emulsie din ulei de soia rafinat, emulsionat cu ajutorul glicerolului (2,5%), care conține particule sferice de ulei cu dimensiuni în limitele 0,1–1,0 μm .

Lipofundin S 20% conține într-un litru 200,0 g de ulei de soia și 15,0 g de fosfatide.

Lipofundinul se folosește pentru nutriția parenterală a organismului în perioada postoperatorie, în cazuri de arsuri mari, boli infecțioase grele, în cazul ulcerului stomacal și duodenal etc.

Un preparat analogic se produce sub denumirea Intralipid.

23.1.2. Aparatajul

Aparatele folosite în industrie trebuie să inducă în sistem o mare cantitate de energie pentru a se produce emulsii stabile. Se aplică cîteva tipuri: agitatoare mecanice, omogenizatoare, mori coloidale sau mori tip rotor-stator, aparate cu ultrasunete. Aparatele aplicate pot fi grupate în dispozitive care produc agitarea fazelor și dau o dispersie relativ grosieră, dispozitive care duc la o dispersare mult mai avansată (omogenizatoare) în mediu lichid și dispozitive cu ultrasunete.

În unele aparate sînt prevăzute cu diferite sisteme de amestecare pentru a intensifica forfecarea amestecului.

23.1.2.1. Agitatoare mecanice

Agitatoarele mecanice sînt dispozitive de agitare sau amestecare prevăzute cu elice și palete care acționează în mediul lichid. Se aplică pentru lichidele cu vîscozitate redusă. Cînd vîscozitatea linimentelor este ridicată, aceste aparate sînt ineficace.

Amestecarea cu acest tip de aparate produce o turbulență intensă sau provoacă încorporarea aerului, ceea ce poate produce o serie de modificări, cum sînt creșterea volumului, inducerea oxidării uleiurilor, de aceea se utilizează vidul pentru a micșora astfel de modificări.

Aceste dispozitive nu pot asigura decît o dispersare grosieră. Se utilizează pentru obținerea unei emulsii, care apoi este supusă omogenității. Emulsii mai fin dispersate pot fi obținute cu ajutorul turbinelor, care pot fi de tip închis sau deschis. Malaxoarele de tip închis sînt turbine, instalate în interiorul unui inel cu palete, înclinate sub un unghi de 45–90°C (fig. 171, c). Lichidul intră în malaxor prin baza turbinei, unde sînt niște orificii rotunde, și sub acțiunea forței centrifuge se aruncă din ele prin canalele dintre peretele inelului, amestecîndu-se intens în tot volumul reactorului. Viteza de rotație a turbinei este de 1000–1 700 turații/min.

Malaxoarele de tip deschis prezintă turbine (fig. 171, a, b) cu palete drepte, înclinate sau încovoiate. Sînt dispozitive care transformă o emulsie brută, grosieră într-o emulsie fină.

Rezultatul operației de omogenizare este obținerea unor particule foarte fine și uniforme ca mărime, dispersate omogen în faza externă. Emulsiile au un aspect corespunzător și o stabilitate de lungă durată. Prin omogenizare vîscozitatea emulsiilor crește.

Operația de omogenizare are loc în urma trecerii forțate a emulsiei grosiere prin orificii foarte mici.

23.1.2.2. Mori coloidale

În morile coloidale contemporane forfecarea are loc în mediu lichid cu ajutorul loviturii sau triturării.

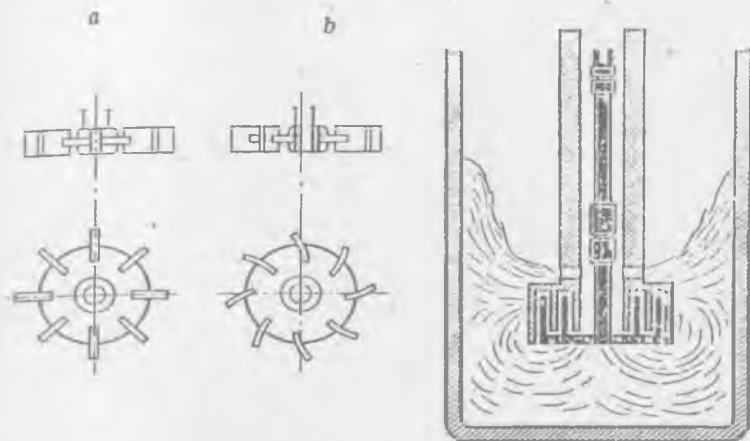


Fig. 171. Schema malaxorului cu turbină: a, b — de tip deschis; c — de tip închis

Raportul dintre faza solidă și cea lichidă variază în limitele de la 1 : 2 până la 1 : 6, în funcție de proprietățile materialului solid ce se triturează. Triturarea coloidală este un proces compus și puțin studiat. Cel mai mare interes în farmaceutică prezintă morile tip rotor-stator, cele cu bile și vibrocavitație.

Morile coloidale tip rotor-stator realizează forfecarea prin trecerea lichidului printre cele două piese principale — un stator și un rotor care se rotesc cu 2000–18 000 rot/min. (fig. 172).

Lichidul introdus în centrul rotorului cu ajutorul unei forțe și forțat să treacă printre spațiile mici dintre rotor și stator este supus unei acțiuni de forfecare intensă care produce o dispersie foarte fină (fig. 173). Aparatul poate fi prevăzut cu un sistem de răcire. Se aplică pentru amestecuri vâscoase.

Pentru prepararea suspensiilor și a emulsiilor ce conțin substanțe solide insolubile se folosesc aparatul cu rotor pulsator (ARP) și diverse construcții de mori coloidale.

În morile coloidale tip rotor cu bile (fig. 174) suspensia ce se micronizează se alimentează prin ștuțul (5) din corp (1), unde trece printre bilele (3), fixate pe rotorul (4), care se rotește pe ax (2) și contrapercutor (8), fixate imobil pe corp. Rîndurile bilelor sînt aranjate între rîndurile contrapercutorului corpului. Materialul triturat se evacuează prin ștuț (6). Dacă gradul triturării este insuficient, suspensia se trece prin moară din nou. Corpul morii se răcește. Lichidul răcitor intră prin ștuțul superior și iese prin ștuț (7).

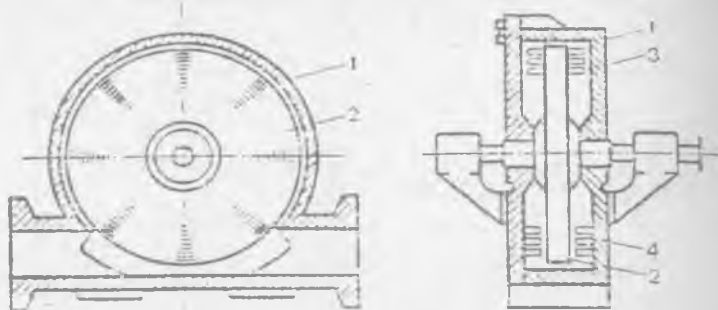


Fig. 172. Moara coloidală: 1 – corp; 2 – disc; 3, 4 – degete

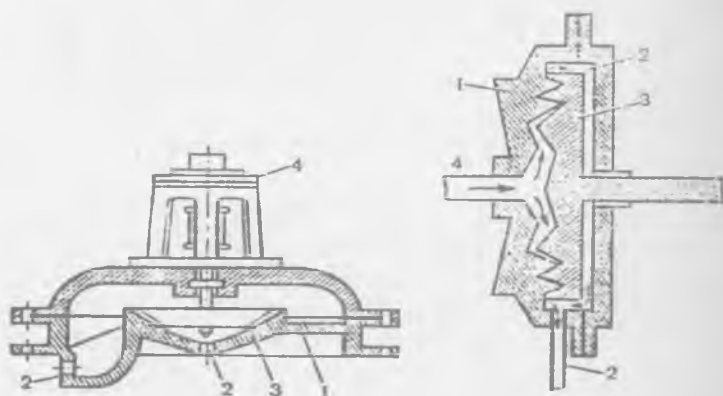


Fig. 173. Schema morilor coloidale prin fricțiune: 1 – bază cu cuib conic; 2 – deschizătură în cuib; 3 – rotor; 4 – șurub micrometric

Ca rezultat al vitezei mari de rotație a bilelor și particulelor, întâlnirea lor cu contrapercutoarele în moară dezvoltă un efect de cavitație mărit, de aceea astfel de mori se mai numesc mori cu cavitație. Ele pot fi folosite de asemenea la prepararea emulsiilor. Randamentul unei astfel de mori cu diametrul rotorului de 200 și 800 mm și viteza de rotație 3000–12 000 turații/min. este de 100 kg suspensie pe oră.

Moara coloidală cu vibrocavitație este prezentată în fig. 175. Dezintegratorul constă din stator (2) și rotor (3), aflate în corp (1). Pe suprafața statorului

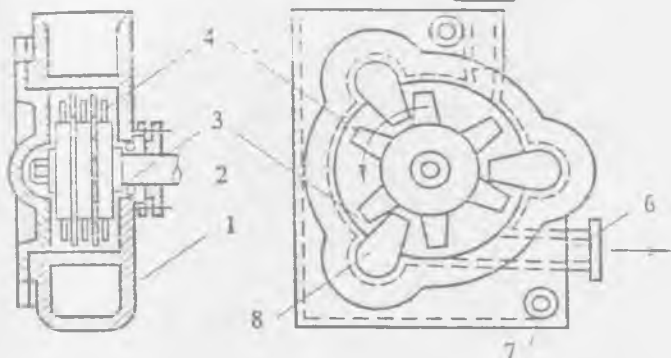


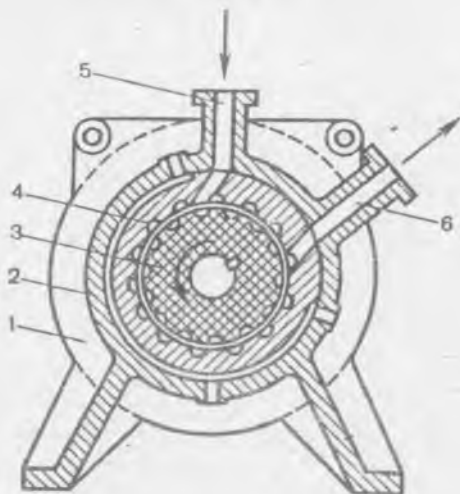
Fig. 174. Moara coloidală tip rotor cu bile: 1 — corp; 2 — ax; 3 — bile; 4 — rotor; 5 — ștuț de alimentare; 6 — ștuț de evacuare a suspensiei; 7 — ștuț de evacuare a apei; 8 — contrapercutor.

și a rotorului sînt trasate niște șanțuri (4), îndreptate transversal.

Suspensia prin ștuțul inelar nimerește între stator și rotor și iese prin ștuț (6). Cînd rotorul se rotește cu viteza 18 000 rot/min., particulele suspensiei, mișcîndu-se de la șanțurile rotorului la șanțurile statorului, formează oscilații de mare frecvență, apropiate de cele ultrasonore, și se triturează pînă la dimensiuni de 1 μ m. Moara de asemenea poate fi răcită cu agent de răcire care trece prin manta. Productivitatea morii coloidale cu vibrocavitație cu diametrul rotorului 500 mm este de 500–700 kg suspensie pe oră.

23.1.2.3. Aparatul cu rotor pulsator (ARP)

Aparatul cu rotor pulsator (fig. 176) este construit din rotor (2) și stator (4), montate în corpul aparatului (5). Marginile orificiilor cilindrului interior al statorului sînt ascuțite, iar orificiile exterioare pe cilindrii rotorului și ai statorului au forma ovală. În spațiul interior al rotorului și în afara lui sînt montate cîte patru palete radiale. Amestecul ce se prelucurează se alimentează prin ștuțul de intrare (5) și se evacuează din aparat prin ștuțul de ieșire (3). Rotorul se rotește cu viteza de 47 turații/sec. cu ajutorul motorului electric.



g. 175. Moara coloidală cu vibrocavitație. Lămurire în text

23.1.2.4. Dispersarea ultrasonoră

Undele ultrasonore, acționînd asupra lichidelor, emit efectul cavitației, care constă în următoarele: undele ultrasonore posedă o presiune proprie asupra lichidului, care se suprapune pe presiunea hidrostatică constantă, ce determină, după cum se știe, de înălțimea lichidului și presiunii gazelor pe suprafața acestui lichid. Dacă în lichid se răspîndește o undă ultrasonoră cu presiunea de o atmosferă, atunci în momentul contracției presiunea sumară în lichid va fi de două atmosfere. În faza dilatării presiunea ultrasonoră se suprapune celei atmosferice și presiunea totală în lichid este egală cu zero. Când amplitudinea presiunii ultrasunetului este mai mare de o atmosferă, înăoară două atmosfere în momentul contracției lichidului, asupra lui va acționa o presiune de trei atmosfere, iar în momentul dilatării – forțele de întindere sînt egale cu o atmosferă. Lichidele sînt stabile la contracție și foarte sensibile la forțele de întindere, de aceea în timpul dilatării în ele se creează un număr mare de rupturi (goluri) în locurile, unde tăria lor este măslorată, mai ales lîngă particulele solide străine. Aceste goluri mici, numite le de cavitație, se păstrează timp diferit, după ce dispar prin "închidere". În momentul "închiderii" se răspîndește o presiune locală, care atinge sute de atmosfere ce duc, în fine, la distrugerea corpurilor solide aflate în

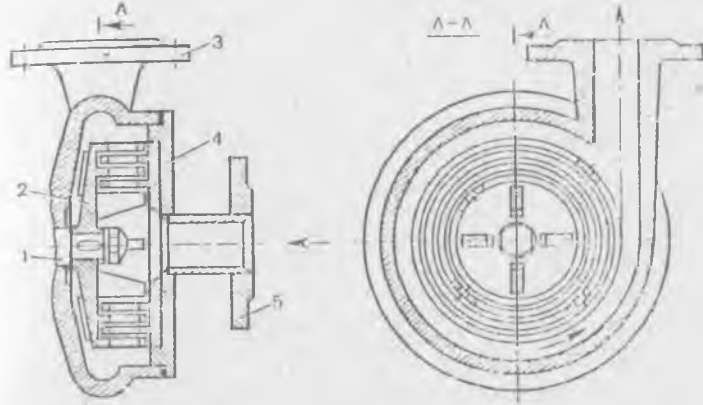


Fig. 176. Aparatul cu rotor pulsator. Lămurire în text

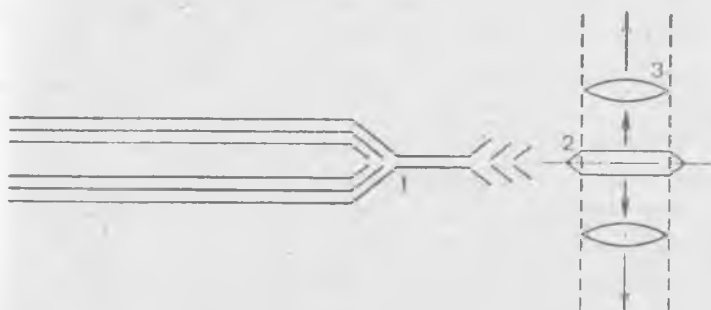


Fig. 177. Schema fluierului fluid: 1 — duză; 2 — placă; 3 — ultrasunet

apropierea bulei. Acest efect al cavității se folosește pentru prepararea emulsiilor și suspensiilor, care se obțin atât de fine, încât ele pot fi administrate intravenos. În afară de aceasta, emulsiile și suspensiile sonorizate se obțin sterile, deoarece cavităția, la rîndul său, duce la distrugerea microorganismelor și a sporilor lor.

Emițătoare mecanice. Pentru a obține în lichide un ultrasunet puternic se folosesc fluieri fluide (fig. 177), în care fasciculele ultrasunetului se creează prin oscilarea unei plăci (2), care are loc sub acțiunea unui curent de lichid, ce iese sub presiune din duză (1) și se lovește de marginea plăcii. Fluierul fluid lucrează într-un diapazon de la 400 pînă la 30 000 Hz și are o forță utilă de cîțiva zeci de wați.

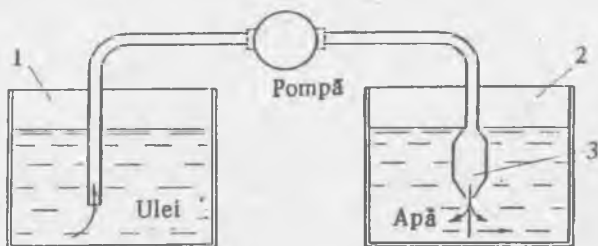


Fig. 178. Schema preparării emulsiilor cu ajutorul fluerului fluid. Lămurire în text

Pentru obținerea emulsiilor fluierul lichid se folosește în felul următor. Instalația (fig. 178) este alcătuită din baie (2), în care este turnat un lichid și fluierul (3) prin care sub presiune cu ajutorul pompei din bac (1) se împinge alt lichid. Astfel, se creează condiții favorabile și procesul preparării emulsiei are loc în timp scurt. Bunăoară, 50 l de emulsie U/A poate fi obținută în mai puțin de un minut. Cu scopul dispersării fine a emulsiei ultima poate fi trecută încă o dată prin fluier. Emițătorii mecanici sînt simpli în construcție, trainici în lucru, însă nu permit să emită ultrasunet de mare frecvență.

Emițători electromecanici. Dintre emițătorii electromecanici pentru liniamentele de tipul suspensii-emulsii în condiții de uzină au perspectivă mai mare emițătorii magnitostrictori și piezoelectrice.

Magnitostricția este proprietatea unor materiale (nichelul) de a-și schimba dimensiunile lor sub acțiunea unui cîmp magnetic puternic. Dacă cîmpul magnetic nu-i constant după mărimea sa și se schimbă cu o frecvență oarecare, atunci cu aceeași frecvență se vor schimba și dimensiunile corpului, aflat în acest cîmp. Schimbînd cîmpul magnetic cu frecvența sunetelor audibile (de exemplu, 10 kHz), se poate impune corpul să oscileze cu frecvența sunetelor audibile și, deci, obținem un sunet audibil.

Schimbînd cîmpul magnetic cu frecvență ultrasonoră (de exemplu, 100 kHz), el emite ultrasunet. Emițătorii magnitostrictori de obicei au forma unei tije compacte ori goale cu o bobină, care este alimentată de curent de frecvență necesară. Material pentru tije poate fi folosit nichelul, oțelul inoxidabil și unele aliaje (permaloi*, permendur** etc.). Puterea de emisie a

* Permaloi — aliaj de nichel și fier cu penetrație magnetică mare.

** Permendur — aliaj de fier cu cobalt.

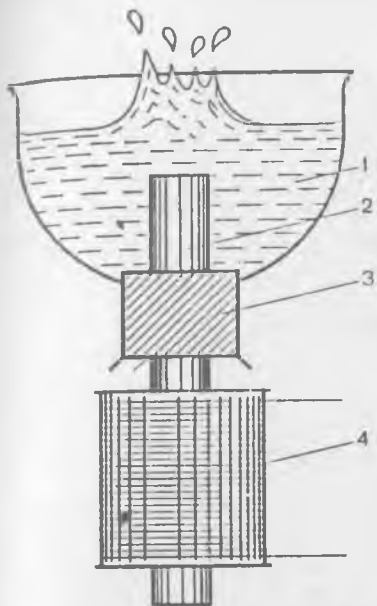


Fig. 179. Schema emițătorului magnitostrictor. Lămurire în text

emițătorului magnitostrictor depinde de puterea curentului, ce trece prin bobina emițătorului. În instalațiile industriale, de obicei, se află câteva tije mai mari. În mediul lichid oscilațiile se formează prin cufundarea simplă a emițătorului magnitostrictor în lichid.

O instalație mică pentru prepararea emulsiei poate servi aparatul (fig. 179) alcătuit dintr-un vas (1), unde se toarnă uleiul, apa și emulgatorul. Pe fundul vasului cu ajutorul unui dop de cauciuc (3) este montată tija de nichel (2), care are o bobină (4), prin care trece curentul cu frecvență ultrasonoră. Oscilațiile tijei de nichel se transmit amestecului, și peste câteva secunde din ea se formează emulsia.

Emițătorul piezoelectric prezintă un dispozitiv, acțiunea căruia se bazează pe efectul piezoelectric. Este utilizat pentru emiterea ultrasunetului de frec-

vență înaltă, de la 100 pînă la 500 kHz. În calitate de piezoelement sînt folosite plăcile, confecționate din cuarț sau alte cristale, care variază după grosime. Aceste plăci au forma dreptunghiulară, dimensiunile nu mai mici de $10 \times 15 \times 1 \text{ mm}^3$. Una din fețele plăcii trebuie să fie paralelă axului optic al cristalului, alta – uneia din axele sale electrice. La contracție sau la dilatarea acestor plăci de-a lungul axului electric pe suprafață apar sarcini electrice de sens opus. Acest fenomen se numește piezoeffect. La suprapunerea cîmpului electric placa exercită deformare de dilatare (la sarcina negativă) sau contracție (la sarcina pozitivă), deci în cîmpul electric alternativ placa din piezocuarț efectuează oscilații rezonante (efect invers celui piezoelectric). Pentru a măări intensitatea emițătorului se schimbă forma plăcii și se utilizează emițători concavi, sferici și cilindrici.

Schema dispersării cu ajutorul emițătorului cu electrostricțiune este prezentată în fig. 180.

Elementul piezoelectric (1) se instalează într-o baie de ulei pe un mecanism special (2) (uleiul are rol de agent izolanț și este un conducător bun al

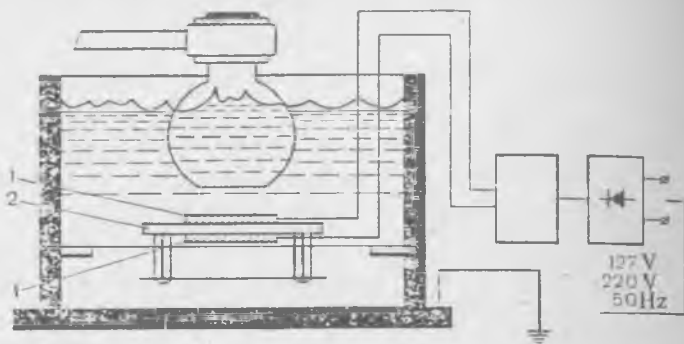


Fig. 180. Schema emițătorului piezoelectric. Lămurire în text

energiei acustice). Deasupra lui la o distanță de cca 5 mm se fixează un balon cu amestecul ce se dispersează. La piezoelement (izolația metalică a plăcii) se unește sursa de curent electric alternativ de înaltă frecvență prin intermediul gazotronului (tub redresor de gaze) și generatorului, pentru ca sensul curentului să corespundă cu axul electric al elementului. Oscilațiile de contracție și de dilatare în ulei ale piezoelementului se transmit prin sticla balonului sistemului de dispersare. Pentru protecția conținutului balonului de supraîncălzire în jurul lui se aranjează o serpentină prin care circulă apă rece.

Utilizarea ultrasunetului permite de a obține sisteme monodisperse cu dimensiunea particulelor fazei de dispersie în limitele $0,1-1,0 \mu\text{m}$ și mai puțin de $0,1 \mu\text{m}$. Omogenitatea și gradul înalt de dispersare asigură o biodisponibilitate a lor înaltă. Suspensiile și emulsiile, obținute prin intermediul ultrasunetului, se deosebesc de cele obținute prin dispersarea mecanică printr-o stabilitate ridicată la stocare. Emulsiile sonorizate se numesc reversibile. În caz de stratificare ele ușor se omogenizează prin agitare.

Datorită acțiunii bactericide a ultrasunetului, emulsiile și suspensiile obținute sînt sterile.

23.2. EFECTUL BIOFARMACEUTIC

Mărimea particulelor fazei dispersate constituie un factor primordial, deoarece viteza de sedimentare este direct proporțională suprafeței specifice a particulelor. Teoretic, pentru a diminua sedimentarea, este necesar să se

reducă cît mai mult mărimea fazei solide. Suspensiile stabile au particule de dimensiuni între 1–5 μm .

Cercetările din domeniul biofarmaciei au scos în evidență dependența dintre mărimea particulelor și eficacitatea terapeutică a suspensiilor de uz intern.

Mărimea particulelor influențează aproape totdeauna viteza de absorbție a medicamentului. La un număr de medicamente puțin solubile activitatea terapeutică poate fi controlată prin stabilirea unei dimensiuni medii optime (grizeofulvina, esterii ai cloramfenicolului etc.). S-a precizat de asemenea că nu numai mărimea, dar și forma particulelor influențează absorbția. Astfel în cazul administrării suspensiilor cu cloramfenicol palmitat, care devine activ numai după hidroliza enzimatică, particulele cu diametrul de aproximativ 6 μm sînt hidrolizate numai parțial (aproximativ 45%), cele peste 10 μm nu sînt hidrolizate defel, în schimb particulele fine care nu pot fi măsurate și la care se manifestă mișcarea browniană sînt hidrolizate totalmente.

În terapia parenterală mărimea particulelor suspendate injectabile intramuscular sau subcutanat reprezintă un factor deosebit de important. Preparatele care conțin particule mai mici de 10 μm nu produc reacții tisulare, sînt ușor suportate și permit o bună trecere prin acul de seringă.

Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase din suspensii și emulsii reflectă cantitatea lor care s-a absorbit în sistemul sanguin și cu ce viteză a decurs acest proces. Pentru ca substanța medicamentoasă să acționeze farmacologic ea trebuie, în primul rînd, să difuzeze din forma medicamentoasă, să interacționeze cu țesuturile biologice și să fie transportată mai apoi prin membranele biologice.

În funcție de scopul pus suspensia sau emulsia trebuie să cedeze repede și deplin substanța medicamentoasă, sau invers, să exercite o acțiune prelungită.

Dispersia influențează biodisponibilitatea și efectul terapeutic la emulsii pentru uz intern și parenteral, care o dată cu micșorarea globulelor fazei uleioase mai ușor se absorb. Pentru emulsiile cu conținut de compuși de carbon fluorid, care se folosesc ca substituenți ai singelui, mărimea gradului de dispersie duce la scăderea toxicității și la ridicarea perioadei de semieliminare din organism.

Substanțele tensioactive folosite în multe preparate pentru a realiza o formă medicamentoasă cît mai corespunzătoare pot favoriza absorbția compușilor activi prin solubilizare sau emulsionare, proces care este analog cu cel fiziologic pe care îl îndeplinesc sărurile biliare care facilitează absorbția intestinală a grăsimilor și a altor substanțe emulsionabile.

23.3. STANDARDIZAREA EMULSIILOR ȘI SUSPENSIILOR

Monografiile corespunzătoare ale suspensiilor și emulsiilor menționează anumite exigențe privind calitatea lor. Astfel se admite că suspensiile pot sedimenta, dar se cere ca după agitarea de 1–2 min. preparatul să se omogenizeze pentru a putea fi administrat. Dacă se prevede delimitarea mărimii particulelor, controlul se efectuează la microscop.

În normele de calitate ale produselor industriale pot fi prevăzute investigații minuțioase ale calității suspensiilor care urmăresc: determinarea mărimii particulelor, determinarea polimorfilor, distribuția granulometrică, controlul sedimentării, vîscozitatea și altele.

Emulsiile trebuie să aibă aspect lăptos, opac, omogen și uniform în limitele de timp stabilit. La standardizarea emulsiilor se verifică caracterele organoleptice, tipul de emulsie, stabilitatea fizică, microbiologică și alți indici menționați în monografiile corespunzătoare.

23.4. CONSERVAREA EMULSIILOR

În timpul păstrării emulsiilor pot să apară modificări nedorite datorită invadării preparatelor cu microorganisme. Din această cauză este necesar ca emulsiile să se prepare în condiții aseptice.

În afara descompunerilor provocate de microorganisme, se întîlnesc și descompuneri chimice ale componentelor. Dintre acestea are importanță deosebită oxidarea spontană a uleiurilor în prezența oxigenului. Ca antioxidanți se folosesc (mai ales la emulsiile de tipul A/U): butiloxianizolul, butilhidroxitoluenul, tocoferolul în concentrații de 0,001–0,1%, atît pentru emulsiile de uz intern, cît și pentru cele de uz extern.

Valabilitatea emulsiilor poate fi prelungită prin închiderea etanșă a flacoanelor și păstrarea lor la loc rece.

Influența agenților fizici, în special a temperaturii, pot conduce la descompunerea emulsiei.

Temperaturile înalte pot determina trecerea parțială în soluție a coloizilor hidrofilii, reducerea vîscozității emulsiei sau accentuarea hidrolizei unor emulgatori.

Temperaturile joase și, mai ales, congelarea provoacă ruperea filmului interfascial de emulgator și desfacerea emulsiilor.

Atît temperatura ridicată, cît și congelarea duc la dezemulsionare. De aceea pentru emulsiile industriale se recomandă testarea stabilității în diferite condiții de temperatură.

Nomenclatura suspensiilor și emulsiilor este numeroasă și diversă. Ca exemple enumerăm cîteva prescripții de suspensii, linimente-emulsii și linimente-suspensii produse industrial.

Linimentul Naftalan lichid 10% (*Linimentum Naphthalani liquidi 10%*). Componenta: petrol naftalan 10,0 g, emulgator nr. 1 6,0 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de streptocid 5% (*Linimentum Streptocidi 5%*). Componenta: streptocid 5,0 g, ulei de pește 34,0 g, butiloxianizol 0,02 g, emulgator nr. 1 5,0–6,0 g, natriu carboximetilceluloză 1,68 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de sintomicină 1% cu novocaină 0,5% (*Linimentum Synthomicini 1% cum Novocaino 0,5%*). Componenta: sintomicină 1,0 g, novocaină 0,5 g, ulei de ricin 20,0 g, emulgator nr. 1 0,2 g, etanol 95% 1,4 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment balzamic Wishnevski (*Linimentum balzamicum Wishnevsky*). Componenta: catran 3,0 g, xeroform 3,0 g, aerosil 5,0 g, ulei de ricin 89,0 g.

Liniment aloe (*Linimentum Aloes*). Componenta: suc de aloe (conservat) din frunze biostimulate 78,0 g, ulei de ricin 10,0 g, emulgator nr. 1 10,0 g, ulei de eucalipt 0,1 g, acid sorbic 0,2 g, natriu carboximetilceluloză 1,5 g.

Suspensie de griseofulvină (*Suspensio Griseofulvini*). Componenta: griseofulvină 1,0 g, zahăr 50,0 g, natriu benzoat 0,5 g, alcool polivinilic 1,2 g, natriu clorid 0,4 g, soluție de zaharină 0,4 ml, ulei de mentă 0,015 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Capitolul 24

UNGUENTE ȘI PASTE

Prepararea industrială a unguentelor și pastelor implică un șir de probleme cum sînt:

- spațiul adecvat legat de diversele faze care intervin într-un ciclu de preparare și care presupun aparatură voluminoasă și complicată;
- asigurarea condițiilor aseptice pentru unguentele oftalmice;
- asigurarea instalațiilor pentru circulația vaporilor de apă pentru topirea excipienților.

23.3. STANDARDIZAREA EMULSIILOR ȘI SUSPENSIILOR

Monografiile corespunzătoare ale suspensiilor și emulsiilor menționează anumite exigențe privind calitatea lor. Astfel se admite că suspensiile pot sedimenta, dar se cere ca după agitarea de 1–2 min. preparatul să se omogenizeze pentru a putea fi administrat. Dacă se prevede delimitarea mărimii particulelor, controlul se efectuează la microscop.

În normele de calitate ale produselor industriale pot fi prevăzute investigații minuțioase ale calității suspensiilor care urmăresc: determinarea mărimii particulelor, determinarea polimorfilor, distribuția granulometrică, controlul sedimentării, vîscozitatea și altele.

Emulsiile trebuie să aibă aspect lăptos, opac, omogen și uniform în limitele de timp stabilit. La standardizarea emulsiilor se verifică caracterele organoleptice, tipul de emulsie, stabilitatea fizică, microbiologică și alți indici menționați în monografiile corespunzătoare.

23.4. CONSERVAREA EMULSIILOR

În timpul păstrării emulsiilor pot să apară modificări nedorite datorită invadării preparatelor cu microorganisme. Din această cauză este necesar ca emulsiile să se prepare în condiții aseptice.

În afara descompunerilor provocate de microorganisme, se întîlnesc și descompuneri chimice ale componentelor. Dintre acestea are importanță deosebită oxidarea spontană a uleiurilor în prezența oxigenului. Ca antioxidanți se folosesc (mai ales la emulsiile de tipul A/U): butiloxianizolul, butilhidroxitoluenul, tocoferolul în concentrații de 0,001–0,1%, atît pentru emulsiile de uz intern, cît și pentru cele de uz extern.

Valabilitatea emulsiilor poate fi prelungită prin închiderea etanșă a flacoanelor și păstrarea lor la loc rece.

Influența agenților fizici, în special a temperaturii, pot conduce la descompunerea emulsiei.

Temperaturile înalte pot determina trecerea parțială în soluție a coloizilor hidrofili, reducerea vîscozității emulsiei sau accentuarea hidrolizei unor emulgatori.

Temperaturile joase și, mai ales, congelarea provoacă ruperea filmului interfascial de emulgator și desfacerea emulsiilor.

Atît temperatura ridicată, cît și congelarea duc la dezemulsionare. De aceea pentru emulsiile industriale se recomandă testarea stabilității în diferite condiții de temperatură.

Nomenclatura suspensiilor și emulsiilor este numeroasă și diversă. Ca exemple enumerăm cîteva prescripții de suspensii, linimente-emulsii și linimente-suspensii produse industrial.

Linimentul Naftalan lichid 10% (*Linimentum Naphthalani liquidi 10%*). Componenta: petrol naftalan 10,0 g, emulgator nr. 1 6,0 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de streptocid 5% (*Linimentum Streptocidi 5%*). Componenta: streptocid 5,0 g, ulei de pește 34,0 g, butiloxianizol 0,02 g, emulgator nr. 1 5,0–6,0 g, natriu carboximetilceluloză 1,68 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment de sintomicină 1% cu novocaină 0,5% (*Linimentum Synthomicini 1% cum Novocaino 0,5%*). Componenta: sintomicină 1,0 g, novocaină 0,5 g, ulei de ricin 20,0 g, emulgator nr. 1 0,2 g, etanol 95% 1,4 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Liniment balzamic Wishnevski (*Linimentum balzamicum Wishnevsky*). Componenta: catran 3,0 g, xeroform 3,0 g, aerosil 5,0 g, ulei de ricin 89,0 g.

Liniment aloe (*Linimentum Aloës*). Componenta: suc de aloe (conservat) din frunze biostimulate 78,0 g, ulei de ricin 10,0 g, emulgator nr. 1 10,0 g, ulei de eucalipt 0,1 g, acid sorbic 0,2 g, natriu carboximetilceluloză 1,5 g.

Suspensie de griseofulvină (*Suspensio Griseofulvini*). Componenta: griseofulvină 1,0 g, zahăr 50,0 g, natriu benzoat 0,5 g, alcool polivinilic 1,2 g, natriu clorid 0,4 g, soluție de zaharină 0,4 ml, ulei de mentă 0,015 g, apă purificată pînă la 100,0 g.

Capitolul 24

UNGUENTE ȘI PASTE

Prepararea industrială a unguentelor și pastelor implică un șir de probleme cum sînt:

- spațiul adecvat legat de diversele faze care intervin într-un ciclu de preparare și care presupun aparatură voluminoasă și complicată;
- asigurarea condițiilor aseptice pentru unguentele oftalmice;
- asigurarea instalațiilor pentru circulația vaporilor de apă pentru topirea excipienților.

24.1. EXCIPIENȚII ȘI SUBSTANȚELE AUXILIARE

Funcția excipienților reprezintă în majoritatea cazurilor diluarea principiului activ și ocupă cel puțin 90% din preparat. Totodată excipientul trebuie să vehiculeze substanța activă. La locul folosit bazele de unguente trebuie să cedeze substanța activă.

Excipienții folosiți în industrie sînt indicați în documentația tehnică de normare. Deseori ca baze de unguent se folosesc gelurile. Gelurile sînt sisteme disperse constituite din cel puțin două faze: o fază solidă și una lichidă. Sînt răspindite pe larg gelurile de coloizi hidrofilii, gelurile de hidrocarburi, lipogelurile de trigliceride.

Ca excipient pentru unguente se folosește de asemenea vaselina. Însă din cauza unor acțiuni nocive asupra pielii, vaselina deseori se asociază cu un conținut din mai multe componente, a căror necesitate se face în funcție de cerințele farmacoterapeutice și tehnice. Excipienții combinați sînt constituiți din produse lichide, produse moi, produse cu punct de topire ridicat, emulgatori, agenți tensioactivi, stabilizanți, antioxidanți, conservanți etc. În principiu, regulamentul în cazul dat indică concret excipientul.

24.1.1. Clasificarea excipienților pentru unguente

Actualmente ca baze pentru unguente se folosesc un șir de componente diferite, mai rar substanțe aparte, care, de obicei, sînt sisteme compuse fizico-chimic. Cercetările în acest domeniu în fiecare an se largesc. Sortimentul mare și proprietățile diferite ale bazelor pentru unguente cer ca ele să fie clasificate. Pînă în prezent au fost propuse un șir de clasificări. Una dintre ele a fost propusă de V.M.Grețki la baza căreia este pusă proprietatea excipienților de a reacționa cu apa (dizolvarea, umflarea, absorbția, emulsionarea). Din acest punct de vedere autorul în primul rînd a împărțit toți excipienții în hidrofobi și hidrofilii, mai apoi în fiecare grupă a inclus subgrupe: baze hidrofobe – grăsimi, hidrocarburi, siliconi, geluri de polietilenă și polipropilenă, excipienți hidrofobi de absorbție, emulsii de tipul A/U; baze hidrofile – soluții de geluri de polizaharide, polietilenglicoli, hidrogeluri, soluții de oligoesteri, geluri de fitosterină, geluri de bentonite, soluții de geluri de proteine, excipienți hidrofilii de absorbție, emulsii de tipul U/A.

Caracteristicile principale ale bazelor hidrofobe sînt: solubilitatea în uleiuri și lipsa de solubilitate în apă. Ca urmare a proprietăților hidrofobe,

în general bazele nu pot încorpora apa și nu se pot îndepărta prin spălare cu apă. Sînt utilizate deseori la prepararea unguentelor de protecție a pielii de agenții apoși (soluții apoase de detergenți, ale metalelor sensibilizatoare ale pielii (Cu, Co), de protecția razelor solare etc.

În străinătate este răspîndit pe larg uleiul hidrogenat de arahide. Prin hidrogenarea uleiurilor vegetale se saturează legăturile nesaturate și se obțin produse cu punct de topire mai înalt și mai stabile. Totodată, are loc și o izomerizare care, de asemenea, ridică punctul de topire. Uleiurile hidrogenate posedă proprietăți dermatologice ca și grăsimea de porcine (axungia), dar sînt relativ mai puțin supuse autooxidării. Cu perspectivă este de asemenea uleiul de floarea-soarelui hidrogenat și de bumbac.

Nu și-au pierdut însemnătatea cerurile. Sînt răspîndite pe larg de obicei în combinații ceara de albine, cetaceul, lanolina hidrică și anhidrică, produșii fracționării lanolinei naturali și sintetici, alcoolii proveniți din lanolină și derivații lor.

Dintre hidrocarburi cele mai utilizate sînt: parafina, vaselina și uleiul de parafină la care se adaugă și unele produse înrudite (ozocherita și cerezina).

Vaselina este un produs de consistență moale, obținut din reziduurile distilării petrolului brut și constituit din hidrocarburi saturate. În dependență de locul dobîndirii petrolului componența chimică și punctul de topire este diferit.

În afară de vaselina naturală se mai întîlnesc produse sintetice și artificiale. Vaselina sintetică este obținută prin sinteză și nu prezintă importanță practică fiind foarte scumpă.

Vaselina albă este un amestec semisolid de hidrocarburi saturate obținute la fel din petrol, purificată și înălbîtă.

De menționat că vaselina este greu tolerată de piele, este iritantă, nu are afinitate față de grăsimile din piele și de aceea nu poate fi absorbită. Un alt dezavantaj îl prezintă faptul că vîscozitatea și consistența sînt subordonate temperaturii. Așadar vara unguentele cu vaselină devin moi și apare riscul de separare a substanțelor active, iar iarna pot deveni prea consistente și se aplică greu pe piele.

Uleiul de parafină este folosit în unguente asociat cu parafina, cu vaselina sau alte baze de unguent pentru a regla consistența. Reprezintă o fracție obținută la prelucrarea țițeiului, după antrenarea gazului lampant. Este un lichid uleios, incolor, inodor și fără gust, insolubil în apă, insolubil în alcool, se amestecă în diferite proporții cu eterul, cloroformul și uleiurile vegetale (cu excepția celui de ricin). Se folosește la prepararea unguentelor-suspensii și a pastelor.

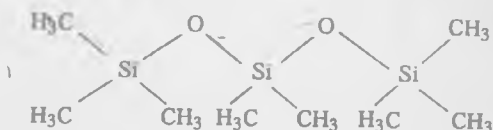
Parafina este un amestec de hidrocarburi solide, constînd îndeosebi din parafine normale (cu lanț neramificat). Este asemănătoare cu ceara, de culoare albă, are structură cristalină. Se utilizează pentru a mări consistența unguentelor.

Siliconii sau polisiloxanii sînt polimeri la care atomii de siliciu sînt legați între ei prin intermediul oxigenului.

Sînt prezente două legături chimice $-O-Si-O-Si-O-$ legătură siloxan și legătura $Si-C$, ambele extrem de stabile.

Cei mai simpli sînt siliconii metilici care există sub trei forme: uleiuri, rășini și elastomeri (asemănători cauciucului).

Uleiul metilsiliconic constă din molecule mai lungi sau mai scurte, la atomii de siliciu avînd grefate grupe metil. Înfățișarea moleculelor este:



Mai utilizați sînt polimerii fluizi cu masa moleculară mai mică. Proprietățile cele mai importante sînt: variație foarte redusă a vîscozității față de temperatură, inerție chimică, tensiune superficială slabă, proprietăți hidrofobe, adezivitate.

Polimerul cu grad de condensare 5 a fost numit "Esilon-4", iar polimerul cu gradul de condensare 15 - "Esilon-5". Esilon-4 și Esilon-5 se folosesc ca componente ale bazelor de unguent. Se amestecă ușor cu vaselina și uleiurile vegetale (cu excepția celui de ricin), cu parafina, cerezina, lanolina anhidră, spermacetul, ceara etc.

Siliconii pot fi emulsionați cu agenți anionici, cationici sau neionici și pot fi prezentați sub formă de emulsii stabile de tipul U/A. Intră în compoziția preparatelor de protecție a unor produse cosmetice.

Datorită proprietăților hidrofobe sînt utilizați în protecția pielii de umezeală și de substanțe hidrosolubile, sub formă de unguente de protecție care conțin în calitate de stabilizator circa 25-30% aminobentonite. Astfel de unguente de protecție au fost propuse de I.E.Barbăroșie. Unguentele posedă proprietăți remarcabile de protecție în condiții de producție, cînd pielea contactează timp îndelungat cu agenți nocivi apoși.

Utilizarea siliconilor ca baze pentru unguente caută să pună în valoare, în primul rînd, proprietățile hidrofobe ale lor; de aceea sînt întilniți mai ales

în unguente și preparate dermatologice de protecție. Gelul format din 30% aminobentonită cu Esilon-5 are o foarte bună acțiune protectoare. El acoperă epidermul cu un film subțire și durabil, de culoarea pielii, fără să modifice sensibilitatea tactilă sau să stingenească respirația pielii.

Pielea normală tolerează foarte bine siliconii; chiar la manipulări de ani de zile nu s-au produs iritații cutanate la muncitorii din industriile care utilizează siliconii. Siliconii sînt relativ inerți și nu exercită o acțiune terapeutică proprie.

Preparatele de siliconi nu se vor aplica acolo unde este necesară o drenare liberă sau pe pielea inflamatoare. Siliconii pot fi iritanți pentru mucoasa oculară. Instilați în ochi siliconii irită mucoasa: senzația de arsură, deși slabă se menține 24-48 ore, fără a produce vătămări.

Baze de unguent emulsive A/U. Din excipienții descriși în cadrul bazelor de unguent lipofile, respectiv hidrocarburi, gliceride, siliconi, se pot obține emulsii prin încorporarea apei sau a soluțiilor apoase sau hidroalcoolice. Deoarece capacitatea de încorporare a apei la aceste baze este mică sau nu se încorporează de fel este necesar adausul de emulgatori.

În dependență de natura lor și de procedeul de lucru, bazele pot conține cantități mai mici sau mai mari de apă, fie ca fază internă în cadrul unguentelor emulsii de tip A/U, fie ca fază externă în cadrul emulsiilor de tip U/A.

Bazele emulsive de tipul A/U au o consistență bună, ce asigură calități avansate de întindere și aderare de țesuturi. Ele conțin o fază apoasă încorporată în faza grasă, datorită proprietăților emulsive ale emulgatorilor. Posedă capacitate de penetrare transepidermică și cedare a substanțelor medicamentoase încorporate redusă, de aceea se utilizează ca excipienți pentru unguentele cu acțiune protectoare și de suprafață.

Emulgatorii A/U folosiți la prepararea bazelor de absorbție sînt mai ales emulgatori neionogeni cu valoarea BHL* scăzută. O serie de emulgatori se găsesc în stare naturală în unele produse. Bunăoară, prin adăugarea lanolinei ori a emulgatorilor extrași din ea la gelurile de hidrocarburi, siliconi sau gliceride se obțin baze cu capacitate mare de absorbție a apei.

Din emulgatorii de tipul A/U pot fi numiți colesterolul, alcoolii lanolinei, lanolina acetată, lanolina polioxietilată.

Alți emulgatori folosiți sînt esterii parțiali ai glicerinei cu acizii grași, bunăoară, emulgatorul T-1 (mono- și distearat de glicerol) sau T-2 (amestec de distearați cu triglicerolul) sau esterii ai acizilor grași cu sorbitanul.

* BHL — balanța hidrofil-lipofilă.

Baze de unguent emulsii U/A. Dacă utilizăm emulgatori hidrofilici se obțin baze emulsii U/A.

Excipienții de tip U/A sînt ușor de aplicat, cedează rapid substanța activă și în unele cazuri favorizează penetrarea. În plus, se îndepărtează ușor prin spălare și de aceea se mai numesc baze lavabile.

Emulgatorii U/A sînt folosiți la prepararea bazelor lavabile cu valoare BHL mărită. Din această grupă fac parte săpunurile și alchilsulfații.

Săpunuri ai metalelor alcaline. Sărurile de natriu, kaliu și amoniu ale acizilor grași. Emulsionează bine grăsimile vegetale și hidrogenate.

Săpunurile, obținute cu trietanolamina, de asemenea pot stabiliza baze emulsionate cu anionii săi, formînd pe faza uleioasă straturi superficiale adsorbate.

Alchilsulfați. Esterii sulfați ai alcoolilor grași mai ales lauric, cetilic și stearic.

Tweenuri. Tweenurile sînt obținute prin tratarea grupelor OH reziduale ale spanurilor cu polietilenglicol, ceea ce se realizează practic prin acțiunea oxidului de etilen. Rezultă polisorbații sau tweenurile.

Tweenurile sînt ușor solubile în apă și în solvenți organici, se sterilizează fără a fi descompuși.

Myri. Sub această denumire cunoaștem esterii compuși ai polioxietilenglicolilor și acizilor grași cu formula generală:

$\text{HO}-\text{CH}_2 \cdot (\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{OC}-\text{R}$, unde R – rămășița acidului gras.

Myri-52 (polioxietilenstearat cu $n = 40$) este oficial în S.U.A. $\text{BHL} = 16,9 \pm 1$.

Brij. Esteri compuși ai polietilenglicolului cu alcooli superiori și alcooli din lîna cu formula generală $\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}$, unde R este rămășița de alcool.

În străinătate se folosește pe larg Brij-35 (polioxietilenlaurat cu valoarea $\text{BHL} = 16,9$).

Hidrogeluri. În această categorie intră bazele de unguent hidrosolubile sau hidrogenate, formate din substanțe care se umflă sau se dizolvă în prezența apei, formînd geluri coloidale. Se clasifică în:

- hidrogeluri anorganice: bentonită, aerosil, aluminiu hidroxid etc.;
- hidrogeluri organice: 1) naturale (amidon, tragacant, pectine, alignați); 2) semisintetici (derivați de metilceluloză); 3) hidrogeluri sintetice (alcool polivinilic, polietilenglicoli).

Hidrogelurile obținute cu aceste substanțe au un conținut mare de apă (80–90%) sînt fiziologic indiferente, se usucă și formează film la locul de aplicare.

Sînt preferate de bolnavi care au pielea sensibilă la grăsimi. Se îndepărtează ușor prin spălare cu apă și de aceea sînt indicate în tratamentul regiunilor păroase, al mucoaselor, al pielii bolnave sau traumatizate. Sînt compatibile cu majoritatea substanțelor medicamentoase; pH-ul poate fi ușor reglat prin tamponare. Fiind lipsite de grăsimi, consistența lor nu depinde de temperatură.

Pentru evitarea deshidratării se adaugă glicerol, sorbitol sau propilenglicol. Prezintă dezavantajul că se deshidratează ușor și pot fi invadate de microorganisme.

Se recomandă conservarea în vase bine închise, în prezența substanțelor conservante (0,1–0,2% nipagin, acid benzoic etc.). În unele cazuri substanțele conservante se pot absorbi la suprafața gelului și acțiunea lor antiseptică se micșorează.

Aderă bine pe mucoase și plăgi supurate. Sînt preferate uneori ca baze pentru unguente oftalmice.

Acțiunea terapeutică, absorbția și penetrația în multe cazuri sînt mai bune decît din unguentele grase, în special, cînd sînt aplicate pe pielea lezată sau pe mucoase.

24.2. PREPARAREA UNGUENTELOR ȘI PASTELOR. UTILAJUL

Prepararea industrială are la bază realizarea de produse foarte omogene și stabile. În industrie apar dificultăți legate de volumul mare care se prelucrează. La prepararea unguentelor-suspensii și pastelor apare tendința de reunire a pulberilor în aglomerate voluminoase care nu pot fi dispersate omogen în unguent decît prin intermediul omogenizatoarelor adecvate.

În condiții industriale unguentele și pastele sînt preparate cu utilizarea de substanțe care asigură stabilitatea lor o durată lungă de timp. Unguentele sînt preparate în secții speciale, folosind utilaj compus. Procedeele de producere se face conform documentării tehnice de normare. Toate operațiile de producție se controlează strict de la începutul ciclului de producție pînă la sfîrșit.

Prepararea unguentelor și pastelor este alcătuită din următoarele operații tehnologice:

- pregătirea substanțelor medicamentoase și a excipientului;
- încorporarea substanțelor medicamentoase în excipient;
- omogenizarea unguentelor, pastelor;
- standardizarea;
- ambalarea.

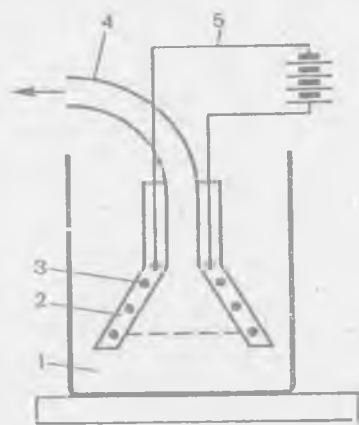


Fig. 181. Panelul electric pentru topirea bazelor de unguent: 1 — vas; 2 — pîlnia cu filtru și carcasă; 3 — elemente de încălzire; 4 — tub elastic; 5 — sursă de curent alternativ

În dependență de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și excipienților pot fi folosite și alte operații ori unele din ele se pot repeta la diferite etape de producere.

Trebuie de subliniat că producerea unguentelor în industrie în principiu se bazează pe aceleași reguli teoretice ca și în farmacie.

Pregătirea substanțelor medicamentoase și a excipientului. Operația constă în triturarea substanțelor medicamentoase la una din mașini, cernerea prin sita corespunzătoare, amestecarea. Dacă este necesar, substanța se dizolvă în baza de unguent sau în apă. Pregătirea excipientului include procesele de dizolvare sau topire a componentelor cu filtrarea lor ulterioară pentru înlăturarea impurită-

ților mecanice. Bazele de unguent și componentele lor se topesc în cazane electrice de tipul EK-40, EK-60, EK-125 și EK-250 sau în cazane cu cămăși de vapor de tipul PK-125 și PK-250. Ele pot fi de formă cilindrică ori sferică, înzestrate cu robinete de scurgere și dispozitive pentru răsturnare (fig. 181).

Într-un vas (1) cu baza de unguent se introduce pîlnia conică (2) cu elementele de încălzire (3). Carcasa de protecție nu permite bazelor de unguente să nimerească la elemente, iar rețeaua la fundul pîlniei protejează cazanul cu unguent de impurificare. După topire bazele lichide sub acțiunea vidului se transvazează în cazan printr-un tub elastic (4). Acest dispozitiv permite în afară de topire și transportarea bazelor, cîntărirea lor. Pentru aceasta vasul chiar de la început se instalează pe cîntar.

Cazanele pentru unguent sînt înzestrate cu malaxoare de diferite construcții.

Imprimarea unei agitații maxime trebuie să se facă cu anumite precauții pentru a evita aerația. Incorporarea de aer provoacă descompunerea unguentului și duce la obținerea unei mase cu densitate mică.

Incorporarea substanțelor medicamentoase în baza de unguent se efectuează în dependență de proprietățile fizico-chimice. Preparatele solide măcinate sau soluțiile lor apoase se adaugă la baza de unguent prin amestecarea continuă.

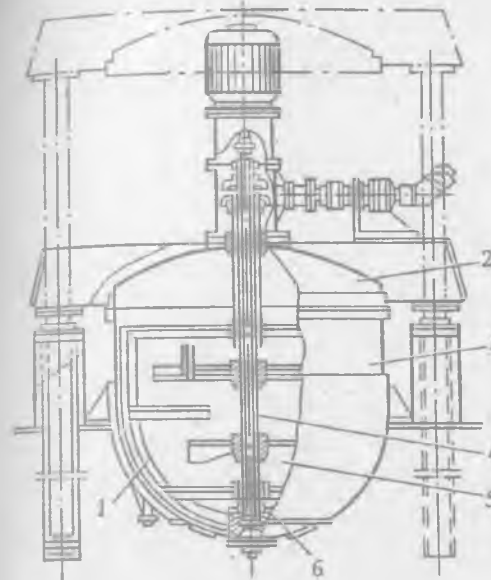


Fig. 182. Reactor amestecător: 1 — amestecător cu ancoră; 2 — capac; 3 — corp; 4 — ax; 5 — amestecător; 6 — cămășă

opusă malaxorului cu ancoră. Malaxoarele (1, 5) se rotesc cu ajutorul axelor (4) și al motorului electric. În capacul reactorului este montat și un agitator cu turbină. Amestecarea și omogenizarea avansată se lămuresc prin acțiunea celor trei malaxoare cu care este înzestrat reactorul. Descărcarea se face prin robinetul inferior. Corpul reactorului este înzestrat cu cămășă prin care circulă apa fierbinte cu temperatura de 95°C sau cea cu temperatura de 12°C.

Amestecarea substanțelor medicamentoase cu excipientul are loc de asemenea în cazane înzestrate cu cămăși de vapor sau încălzire electrică, cu malaxoare schimbătoare de tip planetar, cu elice, cu ancoră, care pot amesteca, curăți de pe pereți și ridica de pe fundul cazanului unguentul.

Pentru prepararea unguentelor poate fi folosit amestecătorul universal construit în Marea Britanie și prezentat în fig. 183.

Amestecătorul de formă specială imobil (9) se acoperă cu un capac etanș (7) care hidraulic se dirijează. În capac sînt montate canale de admisie, sistem de spălare a rezervorului fără deschiderea capacului. În centrul rezervorului este montat un ax (14), care pune în mișcare un utilaj (de schimb) (10) și un

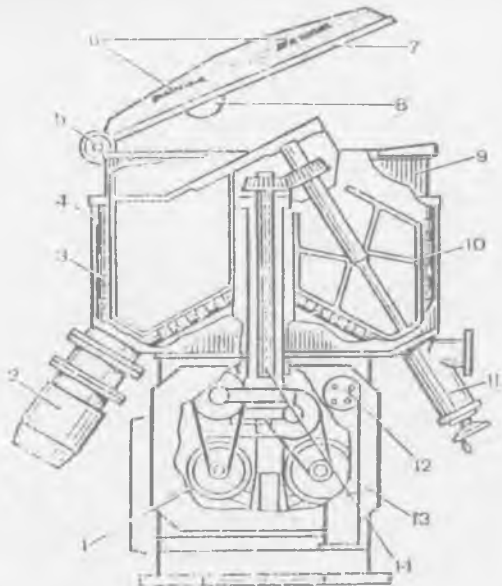


Fig. 183. Schema amestecătorului universal al firmei "Baker Perkine": 1 — mecanismul de acțiune; 2 — omogenizator; 3 — răzuitor; 4 — cămașă de aburi; 5 — axul capacului; 6 — orificiile de evacuare; 7 — capac; 8 — sistemul de blocare a capacului; 9 — corp; 10 — amestecător; 11 — supapă de descărcare; 12 — nod de înclinare a rezervorului; 13 — mecanismul de acțiune; 14 — ax central

răzuitor (3). În rezervor este un orificiu de evacuare (11) și unul (2) pentru includerea omogenizatorului sau a altui utilaj schimbător. Amestecarea componentelor în rezervoare poate avea loc la temperaturi diferite (de la $+110^{\circ}\text{C}$ pînă la temperatura mai joasă decît mediul înconjurător), în mediul gazelor inerte, cu măsurarea continuă a temperaturii amestecului, conținutul umidității în el, determinarea masei și a altor parametri. Dirijarea proceselor se efectuează de la un panou de comandă, pe care pot fi montate dispozitive de înscrisere.

Amestecînd cantități mari de substanțe medicamentoase și excipienți în condiții de uzină la prepararea unguentelor și pastelor, este necesar de a le omogeniza ulterior.

Omogenizarea unguentelor și pastelor. Pentru omogenizare se folosesc, de obicei, mori cu valțuri și mori cu pietre.

Una dintre omogenizatoare pentru unguente și paste este moara cu trei valțuri (fig. 184).

Această moară realizează omogenizarea substanțelor solide și a excipienților cu ajutorul a trei valțuri care se rotesc diferit: primul cu 6,5, al doilea cu 16, iar ultimul cu 38 turații/min. Valțurile sînt confecționate, de obicei, din porțelan neted, instalate paralel, orizontal. Ultimul valț totdeauna oscilează față de al doilea. Valțul din mijloc este fixat, pe cînd celelalte două se pot apropia sau îndepărta de el. Astfel se pot asigura o finețe și o omogenitate avansată.



Fig. 184. Schema morii cu trei valțuri

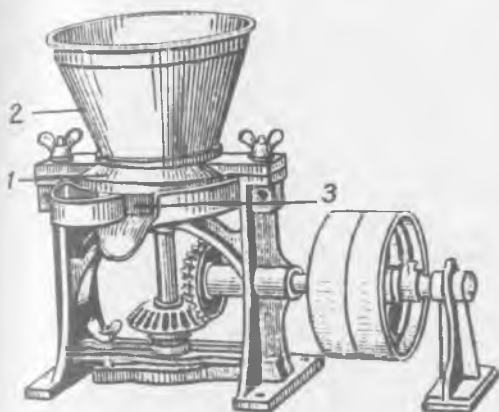


Fig. 185. Moara cu pietre

imentare ale cilindrului trei față de axul lui.

Moara cu trei valțuri asigură o bună dispersie a substanțelor insolubile în baza de unguent.

Moara cu pietre este prezentată în fig. 185. Piatra superioară (1), asamblată cu pîlnia de alimentare (2), este fixă. Se rotește piatra inferioară (3). Pe suprafața de lucru a pietrelor se află niște șanțuri, mai adînci spre centru și mai puțin spre marginea lor. Unguentele se omogenizează în spațiul dintre pietre, se împinge spre margini și cu ajutorul răzuitorului se strînge în colec-tor. Gradul fineței particulelor depinde de distanța spațiului dintre pietre care poate fi reglată. Productivitatea medie a morii cu pietre este de 70–80 kg/oră.

Aparatul cu rotor pulsator este prezentat în fig. 186. Rotor 1 și statorul sînt confecționați în formă de dinți aranjați concentric. Mărin sa spațiului

Substanțele se introduc printr-o pîlnie de alimentare care se găsește la suprafața superioară și ajunge în spațiul dintre primul și al doilea valț care se mișcă în sens contrar.

Al doilea valț transportă stratul de material și îl cedează celui de al treilea valț care se învîrtește tot în sens contrar. Măcinarea și forfecarea se datoresc în primul rînd: 1) vitezelor diferite, 2) zdrobi-rii substanțelor solide între valțuri și 3) măcinării intensi-ficate datorită oscilațiilor sup-

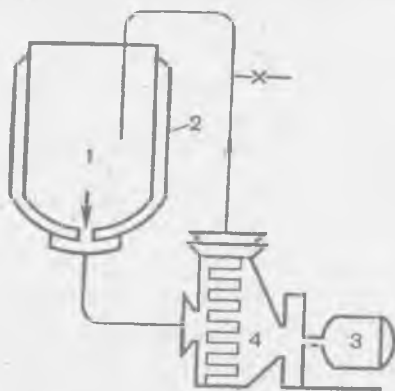


Fig. 186. Schema aparatului cu rotor pulsator.
Lămurire în text

dintre rîndurile dinților rotorului și ale statorului este de 0,15–0,2 mm. Suprafețele lucrătoare ale rotorului și statorului sînt confecționate canelar. În spațiul intern al rotorului sînt instalate niște palete care asigură amestecarea și transportarea unguentului ce se prelucurează, nimerit în ștuțul rotorului și se înlătură după prelucrare prin ștuțul superior. Rotorul se rotește cu viteza de 47 turații/min. de la un motor electric. Circulația materialului are loc din cauza acțiunii de aspirare a aparatului.

Folosirea aparatului rotativ pulsator exclude așa operații din lucru ca măcinarea preliminară a componentelor, cît și a omogenizării ulterioare a unguentelor. Gradul de dispersie a unguentelor-suspensii obținute cu ajutorul ARP este mai fin decît prin tehnologia obișnuită.

Omogenizarea poate produce mărirea consistenței unguentelor-emulsii. Astfel, vîscozitatea este determinată de tipul de utilaj, de presiunea folosită și de numărul trecerilor prin omogenizator. Uneori se poate ajunge la o vîscozitate scăzută datorită efectului electroliților. Formulele și metodele de lucru trebuie să asigure o consistență potrivită care să se mențină în timpul păstrării și care să nu fie influențată de variații mici de temperatură sau de șocuri mecanice.

24.3. CONTROLUL CALITĂȚII UNGUENTELOR

Unguentele prezintă o compoziție complexă și de aceea controlul calității acestora presupune efectuarea a numeroase încercări dintre care cele mai importante sînt: examenul organoleptic, determinarea pH-ului, examene reologice, analiza chimică, controlul toleranței cutanate, teste specifice pentru anumite substanțe.

Identificarea se face vizual după aspectul exterior și proprietățile organoleptice (miros etc.), care depind de substanțele medicamentoase ce intră în componența unguentelor. În unele cazuri sînt prevăzute reacții calitative pentru substanțele medicamentoase.

Cantitativ conținutul substanțelor medicamentoase în unguente se determină după metodele prevăzute în monografiile farmaceutice la unguentul dat.

Determinarea gradului de dispersie. Această probă este necesară pentru unguentele suspensii. Conform cerințelor FS, gradul de dispersie în unguente se determină cu un microscop biologic, înzestrat cu o lupă micrometrică MOV-1 ce mărește de $15\times$ și obiectivul $8\times$. Gradația micrometrului ocularului se controlează cu un obiect-micrometru pentru lumina trecătoare. Proba unguentului se ia după cum e indicat în monografia "Luarea probelor substanțelor medicamentoase" și trebuie să constituie nu mai puțin de 5 g. Dacă concentrația substanțelor medicamentoase în unguent depășește 10%, atunci ele se diluează cu o bază corespunzătoare astfel, încât conținutul lor va fi în jurul la 10% și se amestecă. Luînd proba trebuie de ferit de triturarea particulelor.

Metoda determinării. Din proba medie se ia o cantitate de 0,05 g și se întinde pe o parte neprelucrată a unei lamele de sticlă. Partea opusă a lamelei de sticlă este prelucrată astfel: în centrul ei cu un diamant sau cu un alt material abraziv se desenează un pătrat cu latura aproximativ 15 mm pe diagonale. Liniile formate se colorează cu creionul pentru sticlă. Lamela de sticlă se pune pe baia de apă pînă la topirea excipientului, se adaugă o picătură de 0,1% soluție de sudan III pentru bazele grase, hidrocarburi și emulsii tip A/U sau 0,15% soluție albastru de metilen pentru cele hidrofiele și emulsii tip U/A și se amestecă. Proba se acoperă cu o lamelă (24×24 mm), se fixează printr-o presare ușoară și se examinează în patru fonduri de privire segmentele formate de diagonalele pătratului. În câmpul microscopului trebuie să lipsească particule, dimensiunile cărora depășesc normele, indicate în monografiile particulare.

Determinarea pH-ului. pH-ul unguentelor este deosebit de important pentru a aprecia dacă unguentul este sau nu iritant pentru țesuturi. pH-ul se determină prin metoda obișnuită potențimetric, în soluție sau extracție apoasă, separată prin filtrare după o prealabilă agitare cu unguentul rece, dacă acesta este hidrofil, și cald dacă conține excipienți grași. Se obțin 50 ml soluție care este potențimetric măsurată.

Probe reologice. La majoritatea excipienților utilizați la prepararea unguentelor, prezentînd fenomenul de tixotropie, consistența se poate modifica atît în urma preparării, cît și în timpul conservării și la aplicare. În consecință se poate trage concluzie despre importanța determinării consistenței.

Consistența este deosebit de greu de apreciat la preparatele semisolide, deoarece ea derivă dintr-un complex întreg de proprietăți ale componentelor ca de exemplu: compoziția chimică, forma și mărimea particulelor, forțele de

adeziune și coeziune intermoleculare, elasticitatea etc. Numeroase cercetări efectuate în acest domeniu au dus la concluzia că pentru aprecierea consistenței unguentelor și pastelor sînt necesare și suficiente patru tipuri de probe și anume: vîscozitatea, penetrația, întinderea și plasticitatea. Aceste probe sînt întîlnite în literatură sub denumirea de probe reologice, reologia fiind știința care se ocupă cu studiul curgerii substanțelor sub acțiunea forțelor de forfecare și cu teoria deformațiilor sistemelor materiale.

Determinarea vîscozității. Dintre diferite probe reologice, propuse pentru controlul consistenței, determinarea vîscozității constituie proba cea mai importantă și mai concludentă. Într-adevăr, vîscozitatea este proprietatea cea mai apropiată de noțiunea de consistență. Unguentele sînt prin excelență corpuri nenewtoniene ceea ce înseamnă că ele nu se supun legii lui Newton, respectiv vîscozitatea lor se modifică, nu numai în dependență de temperatură, ci și de forța de forfecare aplicată, motiv pentru care vîscozitatea mai este denumită cvasivîscozitate aparentă. Vîscozitatea va crește sau va scădea, în dependență de variația tensiunii aplicate, determinînd diferite tipuri de curgere.

Determinarea vîscozității unguentelor se poate realiza cu ajutorul viscosimetrelor rotaționale. Acestea sînt dispozitive prevăzute cu cilindri concentrici în care se plasează materialul de cercetat. Cilindrul interior se poate roti cu viteze variate, supunînd materialul la diferite forțe de forfecare. Fiecare aparat are o serie de cilindri, potrivit materialelor cu diferite vîscozități. Viscosimetrele rotaționale cel mai frecvent utilizate în practică sînt: Reotest-2, RV-8, Mac-michal, Stormer etc.

Determinarea penetrației. Metodele penetrometrice stabilesc gradul de consistență a unui produs după profunzimea penetrației în masa sa a unui corp cu o greutate și formă determinate.

Cea mai elementară determinare de penetrație constă în a lăsa să cadă liber pe suprafața unguentului, de la o înălțime fixă, o baghetă de sticlă grațată cu greutate și dimensiuni determinate. Se notează lungimea porțiunii de penetrație în masa produsului.

Dintre aparatele folosite, cel mai cunoscut este penetrametrul conic al lui Rebinder și Semenenko.

Ultimul este prevăzut cu un penetrator conic de oțel cu masa de 150 g. Gradul de penetrație după o cădere liberă de 5 secunde a conului se citește pe un cadran în zecimi de mm de afundare. Acest penetrometru este indicat mai ales pentru paste, deoarece nu se pot sesiza cu ele mici diferențe de consistență.

Determinarea plasticității. Pentru aprecierea consistenței unui unguent se mai pot efectua și probe de plasticitate. Plasticitatea se determină cu ajutorul plastometrelor. Detaliul principal sînt două plăci de sticlă pătrate, perfect plane. Pe placa inferioară se așază la distanțe egale între ele patru porțiuni de unguent. Se acoperă cu a doua placă de sticlă și se lasă ca cele patru porțiuni să se întindă sub greutatea plăcii. Se măsoară diametrul suprafețelor obținute. Dacă unguentul de cercetat are o consistență mai ridicată, se pun pe suprafața plăcii greutatea corespunzătoare, pentru ca unguentul să se întindă suficient.

În afară de probe reologice, pentru controlul unguentelor au fost propuse și alte încercări cum sînt: controlul capacității bazelor de unguente de a absorbi apa (indicele de apă), variația în greutate, controlul extruziunii, controlul includerii aerului, controlul toleranței cutanate etc.

Determinarea cedării substanțelor medicamentoase din unguente. Acest criteriu pentru aprecierea calității unguentului este principiul de standardizare și rebutare a unguentelor. Au fost propuse diverse metode de determinare *in vitro* și *in vivo*.

Metodele in vitro. Îndeplinirea tehnică a cercetărilor *in vitro* poate fi determinată în special de proprietățile substanțelor medicamentoase încorporate în excipient.

Difuzia directă. În cazul dat unguentul se află în contact direct cu mediul, în care difuzează substanța medicamentoasă.

Difuzia prin intermediul membranei. Esența metodei se bazează pe aceea că unguentul cercetat este separat de mediul apos cu o membrană semipermeabilă. Aceasta poate fi celofan de dializă ori membrane de proveniență animală, bunăoară, o secțiune de intestin, pielea animalelor etc. Mediu pentru analiză poate servi soluția tampon sau apa.

Aparatura pentru cercetare în cazul dat poate fi diversă. În ultimii ani sînt propuse diferite dispozitive, care maximal apropie condițiile experimentului de condițiile organismului. Mai des acestea sînt dispozitive cu două camere, separate între ele cu membrane sau sisteme de membrane. În una din camere se află unguentul, în alta – mediul dializant.

Metodele in vivo. Spre deosebire de metodele *in vitro*, aceste metode permit aprecierea concomitentă a două procese: proprietatea bazei de unguent de a ceda componentele active și gradul de resorbție a lor prin piele.

Determinările *in vivo* pot fi realizate prin:

– Determinarea cantității de substanță resorbită prin diferența dintre proba aplicată și partea neabsorbită. Proba poate fi făcută atît pe animale, cît și pe pielea omului. O cantitate anumită de unguent se aplică uniform pe o

suprafață bine determinată de piele, folosind martorul. Pe această suprafață cu ajutorul manșetei se exercită o presiune anumită. Proba se repetă pînă cînd foile de hîrtie de filtru aplicate pe locul examinat nu vor mai fi unse. În ele se determină cantitatea substanței neabsorbite.

Cantitatea substanței medicamentoase penetrată în piele se determină prin diferență.

– Cercetările histologice permit determinarea cu ajutorul microscopului, în ce strat al pielii s-a absorbit substanța. Unguentul se aplică pe un lot de piele epilat al animalului, apoi după tăierea lui se fac cercetări histologice. Pielea poate fi tăiată atît longitudinal (pentru a determina adîncimea penetrației), cît și transversal (pentru a aprecia răspîndirea unguentului).

– Determinarea după o aplicare locală a substanțelor, absorbite în sînge, organe și țesuturi, sau eliminate cu excrementele sau cu urina.

– Înregistrarea reacțiilor biologice și toxice, provocate de substanța dată (reacția pupilei, schimbările senzațiilor de durere și ritmului cardiac etc.).

Atît metodele *in vitro*, cît și cele *in vivo* dau rezultate relative. Dacă față de primele trebuie să avem o atitudine critică, deoarece ele nu țin cont de funcțiile fiziologice ale pielii, atunci următoarele dau numai rezultate aproximative. Pielea omului, atît prin manifestarea funcției, cît și prin structura sa, se deosebește vădit de pielea animalelor. Rezultatul final al eficacității unguentului poate fi obținut numai în condițiile clinicii.

24.4. AMBALAREA UNGUENTELOR

În industrie condiționarea unguentelor și pastelor este făcută aproape exclusiv în tuburi flexibile din metal ca cele pentru pastele de dinți. Aceste tuburi sînt prevăzute cu o canulă și un orificiu prin care se scoate unguentul prin apăsare. Peretele nu este elastic și rămîne deformat, ceea ce nu permite retracția unguentului sau intrarea aerului la încetarea presiunii.

Mai des se utilizează tuburi de aluminiu lăcuite în interior.

Unguentele sînt divizate cu ajutorul mașinilor de dozare cu șneac și piston. Mașina de autodozare cu transportor elicoidal (șneac) (fig. 187) este alcătuită dintr-un bac (1), umplut cu unguent și șneac (2), care alimentează unguentul prin robinet (3) și ajutoraj (4). Peste anumite intervale de timp robinetul se închide și unguentul din ajutoraj se împinge în recipiente sau în tub. Cantitatea de unguent se dozează prin timpul necesar pentru închiderea și deschiderea robinetului.

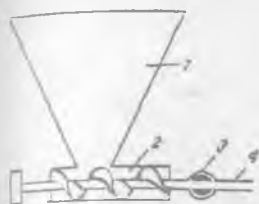


Fig. 187. Mașina cu șneac pentru dozarea unguentelor.
Lămurire în text

Umplerea tuburilor se face pe partea inferioară pînă cînd unguentul pătrunde în tot tubul și aerul iese afară. După aceea se închide prin plierea terminației bazale a tubului urmată uneori de o sudare, apoi se astupă orificiul cu un capac filetat.

Pentru umplerea tuburilor cu unguente se folosește pe larg mașina firmei "IWKA" (Germania) (fig. 188).

Mașina îndeplinește automat următoarele operații: introducerea tuburilor goale cu capacele în jos în cuiburile platoului rotor orizontal (fig. 189) cu ajutorul dispozitivului de alimentare pe o rigolă înclinată unde tuburile se aranjează manual. Platoul are 12 cuiburi și se rotește conform acului ceasorni-

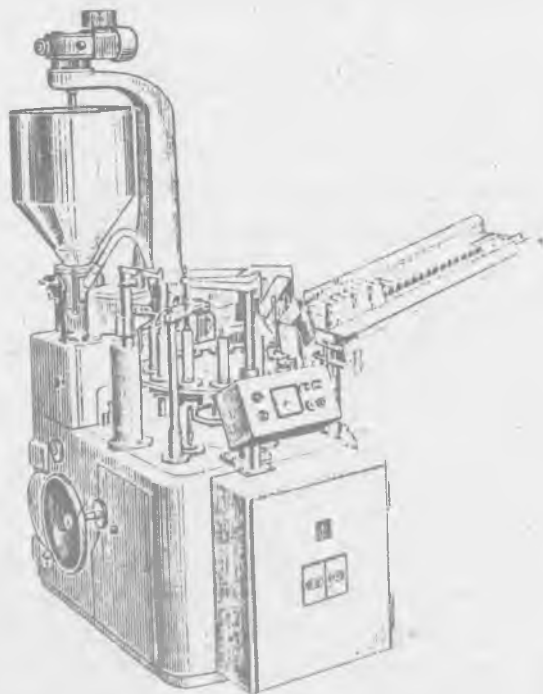


Fig. 188. Aparatul pentru umplerea și închiderea tuburilor metalice a firmei IWKA. Aspect exterior

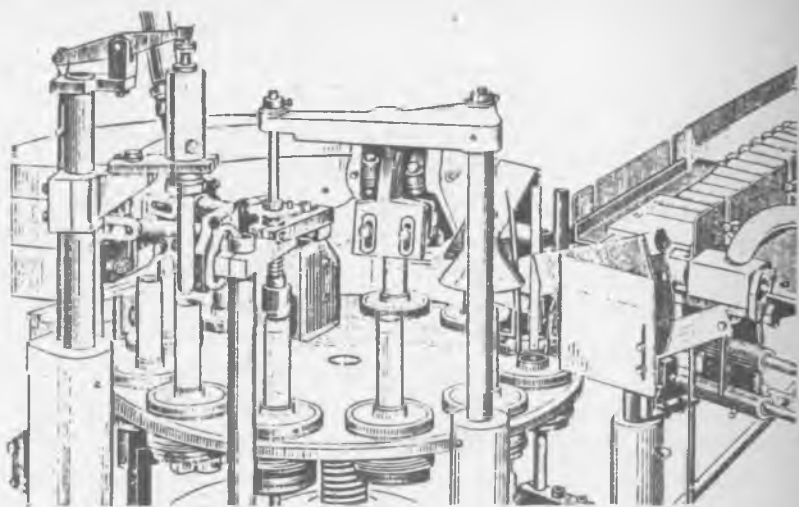


Fig. 189. Panoul rotor al automatului IWKA pentru recepționarea, umplerea și închiderea tuburilor. Lămurire în text

cului; umplerea tuburilor se face cu ajutorul unei duze imersate, care se introduce în tub înainte de umplere. Datorită acestui fapt umplerea se face fără aer și bule; după umplerea tuburilor are loc presarea capătului superior al cilindrului la lungimea necesară pentru rolarea falțului. Prin aceasta se înlătură aerul rămas acolo și are loc prima îndoire a marginii tubului. Mai apoi are loc închiderea cu un falț dublu sau de alt tip; tuburile pline și închise se îndreaptă la automatul de divizare.

Productivitatea mașinii este de 80–100 tuburi pe minut.

Tuburile sînt confecționate din aluminiu de marca A6 sau A7 (STS-11069–64). Suprafața interioară a tuburilor este acoperită cu lac de marca FL-559, iar cea exterioară – cu vopsea de email, admisă cu acest scop de Ministerul Sănătății. Pe tuburi se menționează conținutul etichetei: denumirea unguentului, cantitatea în grame, numărul (șarjei) (se face prin imprimare pe codița tubului), termenul valabilității. Pentru a asigura integritatea în timpul transportării și a manipulării lor, tuburile se introduc în cutii de carton pe care, în afară de indicația de mai sus, este indicat ministerul, denumirea uzinei, simbolul uzinei, condițiile păstrării, prețul. Conținutul unguentului, de obicei, este indicat în instrucție. Volumul tubului este de 5, 10, 25 g.

24.5.1. Unguente aliaje, soluții și suspensii

Unguente aliaje. Prepararea unguentelor din grupa dată este alcătuită din următoarele operații: topirea părților componente și filtrarea aliajului. Cu scopul de a nu supraîncălzi aliajul și a economisi energia, topirea se începe cu ingredientul greu fuzibil, după ce se aduc părțile componente rămase în ordinea micșorării temperaturii de topire. După topirea componentelor unguentul ca atare este gata. Fiind încă în stare lichidă, el se divizează în ambalajul corespunzător. În acele cazuri, când părțile componente conțin impurități insolubile la topire, ele se separă prin sedimentare și strecurarea ulterioară sau prin filtrarea printr-o sită metalică fină. Dacă, răcindu-se, unguentul formează grunji, omogenizarea se atinge prin amestecarea continuă în cazan până la răcirea completă sau, în caz de necesitate, trecând unguentul răcit printr-un omogenizator cu trei valțuri.

Unguentul naftalan (*Unguentum Naphthalani*) – aliaj alcătuit din 70 părți de nafta-naftalan, 18 părți parafină și 12 părți petrolat.

Unguentul cetaceu (*Unguentum Cetacei*) – aliajul 1 parte de ceară albă, 2 părți de spermacet și 7 părți ulei de piersic.

Unguente-soluții. Se prepară în modul următor: prepararea excipientului; dizolvarea substanțelor medicamentoase în excipient. Când este necesar, soluția grasă se strecoară și se amestecă până la răcire.

Unguentul Boum-Benge (*Unguentum Boum-Benge*). Componenta: mentol 3,9 (sau ulei de mentă 7,8) părți, metilsalicilat 20,2 părți, vaselină 68,9 părți și parafină 7 părți. Mai întâi se topesc vaselina cu parafina, aliajul se răcește până la 35°C și se amestecă cu ingredientele rămase. După aceasta amestecarea continuă încă 3 ore.

Unguente-suspensii. Prepararea unguentelor din grupa dată este alcătuită din trei operații: 1) prepararea excipientului; 2) prepararea suspensiei substanțelor solide în lichid viscos; 3) omogenizarea. Substanțele medicamentoase se încorporează în porțiuni mici fin pulverizate în excipientul topit în care lucrează continuu malaxorul. Omogenizarea deplină se atinge prin trecerea amestecului prin moara cu trei valțuri.

Să examinăm schema producerii unguentului-suspensie de zinc oxid. (*Unguentum Zinci*) (fig. 190).

Vaselina se cântărește direct în vase și cu ajutorul autocarului (2) se trece în camera Krupin (3). În această cameră vaselina se topește și se trece în rector (5). Dacă excipientul trebuie de întărit, în reactorul (4) cu cămașă de abur

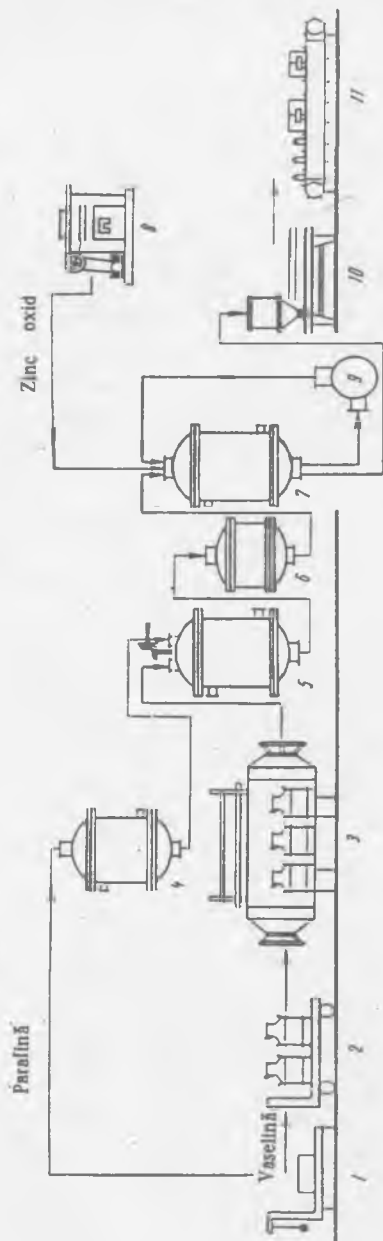


Fig. 190. Schema tehnologică de producere a unguentelor (pe exemplul unguentului de zinc). Lămurire în text

se încarcă parafina și după topire se trece în reactor (5), unde se amestecă cu vaselina. Excipientul rezultat se filtrează prin filtrul de presiune (6) în reactor (7), unde se prepară unguentul. În același reactor se trece zincul oxid preliminar cernut prin sită (8). Unguentul obținut se omogenizează prin omogenizator (9) și se trece la divizare (10, 11).

24.6. PASTE

Pastele sînt unguente-suspensii cu un conținut de peste 25% de substanță medicamentoasă solidă dispersată într-un excipient gras sau hidrofil.

În paste se prescriu o serie de substanțe, ca de exemplu amidon, zinc oxid, calciu carbonat, talc, acid salicilic etc.

Ca vehicule se folosesc baze constituite din amestecuri de produse lipofile: ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină etc. sau baze hidrofile: glicero-geluri de amidon, de gelatină, de pectină etc.

Medicamentele încorporate în paste au o penetrație redusă, comparativ cu aceleași substanțe preparate sub formă de unguente.

Unguentele sînt oclusive, macerante, penetrante și produc încălzirea locului pe care au fost aplicate în timp ce pastele absorb secrețiile, sînt mai puțin impermeabile, mai puțin penetrante și macerante, asigură aderența după aplicare și sînt mai bine suportate.

Pastele se folosesc de preferință în tratamentul leziunilor acute, cu tendința de a forma cruste, de a supura sau a prezenta veziculații, cazuri în care unguentele anhidre sînt contraindicate.

Pastele se prepară la fel ca și unguentele-suspensii. Avînd în vedere conținutul crescut în faza solidă, pentru obținerea unor preparate uniforme trebuie respectate anumite condiții. Astfel, faza solidă se încorporează sub formă de pulbere foarte fină, într-un cazan cu manta în masa topită, pentru a obține un amestec uniform care mai apoi se omogenizează corespunzător.

Unguente-emulsii. Prepararea unguentelor-emulsii este alcătuită din următoarele etape: 1) prepararea excipientului – faza lipidă; 2) prepararea fazei apoase – soluția apoasă a substanțelor medicamentoase; 3) emulsionarea; 4) omogenizarea. Stabilitatea și gradul de dispersare alături de proprietățile individuale ale emulgatorului prezintă funcția concentrației lui și a metodelor de prelucrare a unguentelor. În cazul preparării unguentelor-emulsii de tipul U/A emulgatorul se dizolvă în faza lipidă sau apoasă.

Emulsionarea se efectuează prin amestecare, care asigură gradul necesar de dispersie. Faza lichidului dispersat se încorporează în porțiuni mici și numai

după aceea, cînd cea preliminară a fost emulsionată pe deplin. Dacă volumul lichidului pentru emulsionare nu-i mare, este de ajuns a-l emulsiona prin amestecarea riguroasă direct în cazan.

Ca exemplu vom examina prepararea unguentului Konikov (*Unguentum Konikovi*). Componenta (părți): etacridină lactat 0,3, apă purificată clocotită 1,5, untură de pește vitaminizată – 35,0, miere de albine – 65,0. La miere se adaugă printr-o amestecare riguroasă soluția coloidală de etacridină lactat în apă. Apoi, continuînd amestecarea în porțiuni mici (de 10–12 ori), se adaugă untura de pește. Calitatea unguentului se determină prin lipsa petelor grase pe partea opusă a hîrtiei de filtru cînd se aplică o picătură de unguent. Se obține o emulsie metastabilă de tipul A/U; untura de pește se menține dispersată de vîscozitatea mierii. Ambalarea se face în borcănășe de 100 g.

Unguente combinate. Prepararea unguentelor combinate este alcătuită din următoarele etape: 1) prepararea excipienților; 2) prepararea fazei apoase – soluția substanțelor medicamentoase; 3) emulsionarea; 4) încorporarea substanțelor medicamentoase solide; 5) omogenizarea. Substanțele solide se adaugă la emulsia rezultată în cazanul cu malaxor, fără a întrerupe lucrul lui.

Unguentul Wilkinson (*Unguentum Wilkinsoni*). Componenta (părți): calciu carbonat – 10,0, sulf depurat și gudron lichid – cîte 15,0, unguent de naftalan și săpun medicinal – cîte 30,0, apă – 4,0. În cazanul încălzit se topește unguentul naftalan. Concomitent într-un vas separat se amestecă săpunul medicinal răzmuiat în apă cu gudronul pînă se obține un lichid omogen, care mai apoi se încorporează în unguentul de naftalan prin amestecare continuă. La emulsia obținută se adaugă în porțiuni calciu carbonat și sulf, totul se amestecă riguros. Unguentul răcit se omogenizează în moara cu trei valțuri. Ca rezultat ia naștere un sistem polifazic, alcătuit din unguent naftalan (unguent aliaj), faza suspendată (sulf, calciu carbonat) și faza emulsionată (apa și gudronul). Săpunul conține componente alcaline libere, care afînează puternic epidermul. Absorbîndu-se în piele, aceste substanțe dizolvă carapacea căpușei de scabie. Sulful și gudronul intensifică acțiunea antiparazitară, micșorînd proprietățile iritante.

Unguentul "Sunoref" (*Unguentum "Sunoref"*). Componenta (părți): streptocid, sulfadimezin, norsulfazol – cîte 5, efedrină clorhidrat – 1, camfor – 3, ulei de eucalipt – 5 picături la fiecare 100,0 g de unguent, baza lanolină-vaselină (1 + 2) – pînă la 100. Sistemul: soluția (uleiul eteric și camforul în excipient – aliaj) + suspensia (sulfanilamide) + emulsia (soluție de efedrină în apă, emulsionată cu lanolina). Unguent pentru tratarea rinitelor.

Unguente cu excipienți-emulsivi. Prepararea unguentelor pe excipienți-emulsivi este alcătuită din trei operații: prepararea emulgatorului, unguentului excipient și a unguentului propriu-zis.

Excipient emulsiv consistent. Cu ajutorul emulgatorului T-2 al apei și vaselinei se obține excipientul emulsiv consistent de componența: vaselină 60 părți, emulgator T-2 – 10 și apă 30 părți.

Unguentul de sulf (*Unguenti sulfurati*). Se prepară conform formulei: sulf depurat 100 părți, excipient emulsiv consistent 200 părți.

Prepararea excipientului emulsiv. În cazanul pentru unguente se topește vaselina și emulgatorul, se adaugă apa la temperatura 90–95°C și se amestecă timp de 10–15 min. Viteza de rotație a malaxorului 1400 turații/min. Când excipientul este gata, viteza de rotație se schimbă brusc sau se înlocuiește cu un alt malaxor cu un număr de rotații 30–50 pe min. În cămașă se introduce apă pînă la răcirea emulsiei, după ce ea se lasă pe 24 de ore pentru a se stabili, iar a doua zi se omogenizează. Excipientul emulsiv consistent are o culoare albă sau alb-surie, moale la pipăit, de consistența unguentului.

Prepararea unguentului. Mai întîi se triturează în pulbere fină sulful, și la el treptat se adaugă excipientul. Se amestecă bine și se omogenizează. Se obține unguent de culoare galbenă și consistență omogenă.

Unguente și paste de protecție. Unguentele de protecție sînt, în primul rînd, destinate să prevină apariția dermatozelor profesionale. De obicei, nu conțin substanțe medicamentose.

Aceste preparate, denumite și creme barieră, deoarece au rolul de a izola pielea de contactul cu diferite noxe, trebuie să îndeplinească o serie de condiții:

- să protejeze pielea față de substanțele nocive, fără să fie modificate de acestea (să nu dizolve sau să se amestece cu substanțele agresive);
- să aibă o consistență potrivită pentru a putea fi aplicate ușor, să formeze un film rezistent care să nu se îndepărteze în procesul de muncă și să nu împiedice lucrul;
- să fie bine suportate și să nu împiedice schimbările normale ale dermului;
- să se îndepărteze ușor.

Fiind date caracteristicile foarte diverse ale agenților cu care se lucrează în diferite ramuri industriale, se folosesc diferite tipuri de preparate specifice cît mai adecvate scopului. Astfel, se întîlnesc unguente protectoare împotriva soluțiilor apoase, împotriva coloranților, împotriva uscăciunii pielii sau a acțiunii unor detergenți, împotriva solvenților organici, împotriva uleiurilor și

grăsimilor, precum și unele produse de protecție față de anumite substanțe chimice toxice.

Formularea unguentelor de protecție se face pentru a realiza prin aplicarea pe piele o barieră fizică sau fizico-chimică pentru un agent sau grup de agenți nocivi. În multe cazuri acțiunea protectoare se datorește antagonismului hidrofilie-hidrofobie care face ca sistemul agent de protecție – agent de iritație să nu fie miscibil.

Unguentele cu caracter hidrofob sînt folosite pentru a proteja mîinile de acțiunea iritantă a feluritor soluții apoase.

Unguentele cu siliconi sînt cele mai eficace și mai răspîndite, deoarece formează un film rezistent și durabil față de soluții apoase acide, alcaline, de săruri corosive sau de săpun.

Pentru a se ajunge la un efect de barieră corespunzător se folosesc asocieri de uleiuri de silicon cu vîscozitatea cuprinsă între 30 și 500 cP. În general este mai eficient un amestec de uleiuri cu vîscozități diferite decît un silicon unitar.

Deși sînt puternic hidrofobe, peliculele de siliconi nu împiedică complet transpirația, ceea ce le face ușor suportate. Proporția utilă de uleiuri de siliconi într-un unguent de protecție este de 10–12%. Prepararea unguentelor cu siliconi pune probleme dificile, deoarece aceștia sînt greu miscibili cu multe componente obișnuite ale unguentelor lipofile: derivați de hidrocarburi, uleiuri vegetale, ceară.

Pentru a se obține produse omogene se adaugă cetaceu, alcool cetilic, pulberi de zinc oxid, aminobentonit sau agenți tensioactivi.

În literatură se întîlnesc numeroase formule asemănătoare de unguente și emulsii cu caracter hidrofob:

– ulei de siliconi DC 200 (200 000 cSt) 24,0 g, ulei de siliconi DC 20 (1000 cSt) 40,0 g, arlacel 83 (*sorbitan sesquioleat*) 6,0 g, ceară 20,0 g, lanolină 10,0 g;

– ulei de siliconi DC 200 – 30,0 g, alcool cetilic 10,0 g, vaselină 60,0 g;

– lanolină 50,0 g, vaselină 6,0 g, ulei de măsline 34,0 g, ulei de siliconi 40 cSt 10,0 g.

În toate cazurile componentele se topesc pe baia de apă la circa 80°C, apoi amestecul se triturează pînă la răcire.

I.E.Barbăroșie a propus în calitate de unguent de protecție hidrofob un gel oleofil alcătuit din 20–30% aminobentonită și 70–80% ulei de silicon "Esilon-5". Se prepară gelul de protecție prin amestecarea gelului de aminobentonită (octadecilamin) în eter cu lichidul polietilsiloxan "Esilon-5" din raportul 20–30% de aminobentonită în unguentul finit. După adăugarea esilonului gelul

se amestecă 30 min., apoi se încălzește în cazanul cu cămașă, amestecînd continuu pînă la evaporarea completă a eterului. Gelul de aminobentonită obținut este de consistență moale, care-și păstrează stabilitatea timp îndelungat. Gelul se aplică ușor pe piele, formînd un film rezistent față de apă și soluții apoase iritante ale pielii, în proces de lucru nu se îndepărtează de pe piele circa patru ore, este suportat ușor și nu împiedică schimbările normale ale dermei. Fiind încălzit la 70-80°C, gelul nu-și schimbă consistența. Pentru a înlătura preparatul de pe piele se recomandă de șters pielea cu materie și de spălat cu puțin eter, apoi cu detergenți. Preparatul realizează protecția față de soluțiile apoase agresive pielii.

Pentru a evita acțiunea nocivă a uleiurilor, solvenților organici sau lacurilor se utilizează unguente cu caracter *hidrofil*. Contactul prelungit cu solvenții organici și substanțele asemănătoare duce la dizolvarea lipidelor din piele și scăderea pH-ului, descuamare, fisuri. Unguentele grase anhidre de tip A/U, unguentele emulsii, emulsiile lichide sau peliculele hidrofiele sînt utilizate în astfel de cazuri ca remedii protectoare.

Un grup de unguente-creme recomandate sînt unguentele obținute prin saponificare cu stearați alcalini sau de trietanolamină. Alte unguente conțin ceruri emulgatoare anionice sau neionice asociate cu derivați de hidrocarburi, acid stearic, ceară. Deseori printre componente figurează și uleiul de siliconi care, deși are caracter hidrofob, imprimă preparatelor o pronunțată capacitate protectoare. Sînt întîlnite și hidrogeluri de amidon, pectină, alcool polivinilic, carbopoli derivați hidrosolubili de celuloză. În multe unguente se adaugă argile coloidale ca: bentonita, aluminiul hidroxid coloidal etc.

Ca exemplu de unguent hidrofil poate servi pasta de protecție IER-1 (*Pasta defendes IER-1*). Se prepară din: săpun medicinal 12 părți, caolin 40 părți, glicerol 10 părți, apă în cantitatea necesară.

În cazanul pentru unguente săpunul medicinal conform calculelor se neutralizează cu acid oleinic, se adaugă apă și la temperatura de 60-70°C se amestecă cu glicerol. Apoi prin malaxarea continuă a amestecului se încorporează caolin. Pasta reprezintă suspensia de caolin în bază săpun-glicerol.

EMPLASTRE. LICHIDE ADEZIVE. SINAPISME

25.1. EEMPLASTRE (EMPLASTRA)

Emplastrele prezintă o formă medicamentoasă destinată pentru uz extern. Au proprietatea de a adera la piele. La temperatura normală partea adezivă a emplastrului este solidă, însă la temperatura corpului devine moale și lipicioasă. Pentru comoditatea utilizării emplastrele se întind pe textile sau hîrtie. Explastrele pot fi întrebuințate: în protecția unor suprafețe ale corpului de acțiunea toxică; pentru acoperirea defectelor pielii; pentru acoperirea plăgilor; pentru fixarea pansamentelor.

Emplastrele folosite în aceste scopuri se numesc epidermice. În componența emplastrelor intră diferite substanțe medicamentoase cu acțiune terapeutică asupra pielii. Un astfel de emplastru se numește endermatic. Emplastrele cu substanțe medicamentoase care penetrează pielea se numesc diadermatice.

Emplastrele epidermice trebuie să adere bine la piele și să n-o irite. Emplastrele endermatice și diadermatice sînt mai emoliente după consistență și trebuie să asigure efectul substanțelor medicamentoase, ușurînd penetrația lor la adîncimea necesară.

În funcție de componentele pe care le conțin, deosebim emplastre de plumb, emplastre cu rășini și emplastre cauciucate.

Ca excipienți la prepararea emplastrelor se folosesc săruri de plumb ale acizilor grași, diferite lipide (ceara galbenă, uleiul vegetal, grăsimea de porc, lanolina), rășine, balsamuri, uleiuri volatile, cauciucul etc.

Emplastrele de plumb au la bază săruri de plumb ale acizilor grași (săpunuri de plumb) și sînt preparate în prezența sau în absența apei. Ele pot conține eventual și alți excipienți sau substanțe active.

Emplastrele rășinoase au la bază rășini naturale sau sintetice care sînt asociate cu un excipient gras. Acestea au o consistență mai scăzută.

Emplastrele cauciucate, obținute prin încorporarea substanțelor active într-o masă cu baza de cauciuc, se caracterizează prin faptul că sînt întinse pe un suport de textile (țesătură).

După formă emplastrele pot fi: cilindrice, paralelipipedice sau emplastre întinse pe pînză sau alt material, sparandrape sau colemplastre (*emplastru extensa*, *sparandrapa*), emplastre întinse pe țesut de tifon, satin, hîrtii emplatrice și lichide adezive.

Emplastru simplu de plumb (Emplastrum plumbi simplex, Emplastrum diachylon simplex). Componenta: ulei de floarea-soarelui 10 părți, untură de porc purificată 10, plumb oxid 10 părți, apă în cantitatea necesară.

Grăsimile se încarcă într-un cazan de aramă, înzestrat cu malaxor și se tolesc. Apoi încălzirea cu abur se oprește și se adaugă plumb oxid în formă de suspensie cu 2 părți de apă. Se include malaxorul și peste 15 min. la temperatura 100–110°C peste fiecare 5 min. în cazan se adaugă în porții mici apă fierbinte, urmărind ca ea să nu se evapore complet. În timpul saponificării care are loc 1,5–2 ore, culoarea inițială gălbuie a amestecului trece treptat în alb-surie, iar spre sfârșit – în alb. Astfel are loc reacția de saponificare, în urma căreia se formează sarea de plumb a acizilor grași (săpunul de plumb).

Saponificarea se consideră terminată, când o probă mică turnată în apa rece formează o masă plastică care nu se lipește de degete. Apoi emplastrul se spală de glicerol. Pentru aceasta masa fiind încă fierbinte se toarnă printr-o sită rară în apă caldă, unde ea se răcește în formă de ațe. Astfel se ușurează spălarea glicerolului. Mai apoi acest amestec se trece în malaxor, încălzit cu aburi, unde se amestecă cu apă caldă. Apoi se scurge, după ce amestecarea cu apă se repetă încă de câteva ori. Emplastrul spălat astfel se trece din nou în cazan și se încălzește la 105–110°C pînă la evaporarea deplină a apei.

E de menționat că grăsimile inițiale trebuie să fie de calitate bună, deoarece altfel emplastrul la conservare va deveni gălbui. Plumbul oxid trebuie să fie pur. Apa trebuie să fie purificată, deoarece carbonații, sulfatii și carbonul dioxid transformă o parte de plumb oxid în plumb sulfat și plumb carbonat care nu saponifică grăsimile. Glicerolul și apele după spălarea lui trebuie înlăturate complet, de altfel emplastrul nu va fi plastic, stabil și repede va deveni sfărîmicios (fragil).

Emplastrul rezultat se modelează în formă de cilindri subțiri, care se învelesc cu hîrtie de pergament sau cerată. Cilindrii pot fi obținuți de asemenea și prin presare.

Emplastrul de plumb ca atare nu se întrebuințează, însă intră în componența diferitelor emplastre și a unor unguente.

Emplastre cauciucate (Colemplastra). Emplastrele cauciucate reprezintă amestecuri de cauciuc nevulcanizat cu rășini, balsamuri și alte substanțe. Prezența cauciucului în astfel de emplastre îi redă proprietate lipicioasă (de aderare) și-i permite o răspîndire largă în calitate de emplastru epidermic.

Înainte de a adăuga cauciucul la masa emplastrului, el se dizolvă în prealabil în benzină în cazane speciale închise etanș. La amestecul obținut

adaugă restul de substanțe. Apoi masa rezultată se trece la mașina de în- is emplastru, unde ea se întinde pe pânză. Deoarece trebuie de volatilizat lventul, banda infinită, pe care se mișcă emplastrul întins, este închisă tr-un dulap, prin care se aspiră aer cald. Dulapul este separat într-un șir secții, ce au o temperatură diferită (0, 30, 35, și 45°C). Emplastrul, trecînd în aceste secții se eliberează de solvent și pentru ca el să se răcească, spre rșit trece printr-o secție, în care circulă aer rece. Solvenții (benzina, eterul) regenerează.

Emplastre cu rășini. Sînt aliaje ale emplastrului de plumb cu diferite șini.

Emplastrul de plumb compus (*Emplastrum plumbi compositum*, *Empla- rum gummosum*). Componenta: emplastru de plumb simplu 85 părți, colo- niu 10, terebentină 5 părți. Emplastrul de plumb și colofoniu se topește în zane cu încălzire cu aburi. Apoi se adaugă terebentina, se amestecă bine din masa semirece se modelează sau presează cilindri. Se folosește ca iritant ab.

Emplastre cerate. Excipientul în astfel de emplastre este alcătuit din iaje de emplastru simplu de plumb cu ceară de albină și lanolină.

Emplastrul cu epilină (*Emplastrum epilini*). Componenta: epilină 4 părți, nplastru simplu de plumb 54, ceară galbenă 5, lanolină anhidră 22, apă 15 rți. Epilina se dizolvă în apă și se emulsionează cu lanolina anhidră. In ızanul încălzit cu abur se topește ceara, se adaugă emplastru și prin ameste- urea continuă se încorporează epilina emulsionată în lanolină pînă se ob- ne o masă lichidă omogenă. Livrarea — în flacoane cîte 100 g. Se întrebuin- ează extern pentru tratarea maladiilor provocate de ciuperci pe suprafețele ăroase ale corpului.

Emplastru adeziv elastic extern. Leucoplaste. (*Emplastrum adhezivum lasticum externum*). Componenta: colofoniu 22,4 părți, ceară galbenă 8,4, nc oxid 24,4, lanolină anhidră 22,4, cauciuc 22,4 și benzină 102 părți. Toate bstanțele inițiale trebuie să fie lipsite de apă, deoarece ea la început face lmul emplastrului adeziv (lipicios), iar peste un oarecare timp — uscat, sfă- micios, dezaderează de pe țesut. Umiditatea reziduală trebuie să fie de circa ,5%. Colofoniul se adaugă cu scopul de a ridica emolieria masei. Deoarece olofoniul conține acizi de rășini, cu scopul micșorării acțiunii iritante a lor e adaugă zinc oxid. El, totodată, usucă puțin emplastrul și preîntîmpină urdărirea ușoară. Lanolina și ceara preîntîmpină emplastrul de solidificare. entru a preîntîmpina pierderea elasticității cauciucului în amestec se încor-

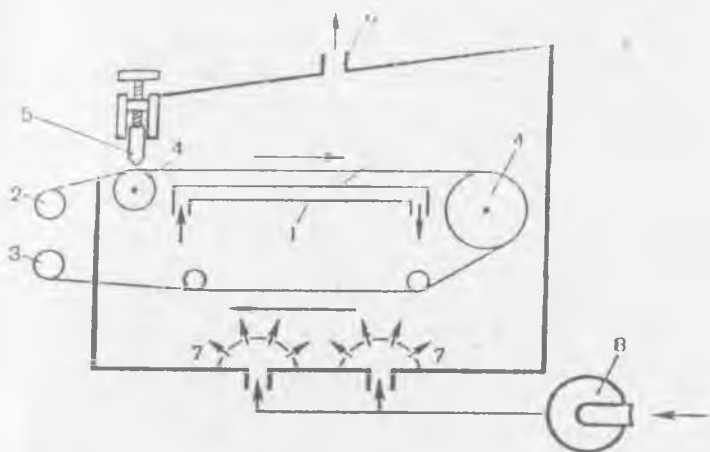


Fig. 191. Schema de lucru a sparadrapierului. Lămurire în text

porează substanțe care încetinesc oxidarea cauciucului. În calitatea acestora mai des se folosesc aldol-*L*-naftilamina, fenil-*B*-naftilamina și paraoxidifenil-amina.

Colofoniul se dizolvă în benzină într-un bac ermetic prin amestecare. Apoi în soluția colofoniului se aduce cauciucul, care mai întâi gonflează și apoi treptat se dizolvă în benzină. Aparte se prepară amestecul de lanolină cu antioxidant. Pentru aceasta într-o parte de lanolină (1/8) topită la temperatura 50°C în porțiuni se adaugă antioxidantul. Masa se amestecă minuțios și se trece prin omogenizatorul cu trei valțuri. Apoi se prepară amestecul din lanolină, ceară și zinc oxid (excipientul de zinc): se topește lanolina și ceara, iar la aliajul rezultat se adaugă prin amestecare zinc oxid, după ce masa se trece prin omogenizator. Soluția de clei filtrată, pasta antioxidantului și excipientul de zinc se încarcă într-un bac cu malaxor și se amestecă timp de 6 ore.

Masa preparată se descarcă din bac și cu ajutorul sparadrapierului (mașina de întins cleiul) se întinde în același timp pe două benzi de pânză (fig. 191).

Cu jumătate de oră înainte de lucru în plita mașinii de încălzire și uscare (1) se introduc aburi și se încălzește pînă la temperatura de 100–105°C. Banda se deapănă pe un sul de lemn (2). Apoi pe rola de înfășurare (3) se așază al doilea capăt al bandei de pânză, care trece peste rulouri în mișcare (4). Materialul încărcat se trece de 2–3 ori pe deasupra plitelor încălzite și usucă pînza.

Apoi se coboară cuțitul (5), care regulează grosimea și uniformitatea stratului pe bandă. După aceasta pe bandă se întinde masa, care prin mișcarea pânzei se răspîndește pe toată suprafața. Trecînd pe sub cuțit, se reglează grosimea stratului. Apoi banda cu masa întinsă pe ea se mișcă pe deasupra plitei încălzite. Din ea se volatilizează benzina, absorbită prin țeavă (6). Mai departe banda trece pe deasupra unui curent de aer rece ($4-16^{\circ}\text{C}$), care se suflă prin deschizături (7) cu ajutorul unui ventilator puternic (8).

Stratul masei emplastrului trebuie să fie de o astfel de grosime, încît o bucată de pînză cu masa unsă de dimensiunile 5×5 cm cîntărește 0,64–0,65 g pentru pînza de articolul 85. Aceasta se atinge prin 6–7 întinderi. Ruloul standardizat astfel se usucă bine deasupra plitelor, se răcește cu aer suflat și cu ajutorul mașinii de depănat se deapănă în rulouri a cîte 5,2 și 1 m. Mai departe ruloul se taie în bobine cu dimensiunile următoare:

1 cm $\times$ 1 m	2 cm $\times$ 1 m	3 cm $\times$ 1 m	4 cm $\times$ 5 m
1 cm $\times$ 2 m	2 cm $\times$ 2 m	3 cm $\times$ 5 m	5 cm $\times$ 5 m
1 cm $\times$ 5 m	2 cm $\times$ 5 m	3,5 cm $\times$ 5 m	6 cm $\times$ 5 m

Bobinele se învelesc în hîrtie cerată și se introduc în cutii de carton cîte una.

Vaporii de benzină absorbiți se trec prin adsorber, unde se recuperează. Benzina regenerată se întoarce din nou în producere. Emplastrul se livrează și cu dimensiunile 4×10 cm și 6×10 cm pe un țesut de celofibră (fibră sintetică) de culoare gălbuie, acoperit cu un strat protector de celofan și aranjate în colete cîte 1 bucată.

Emplastrul poate servi și pentru a încorpora în el substanțe medicamentoase. Drept exemplu poate fi numit emplastrul bactericid (*Emplastrum adhezivum bactericidum*), care este confecționat dintr-o căptușeală de tifon, îmbibată cu soluția antiseptică (componența: furacilină 0,02%, sintomicină 0,08%, verde briliant 0,01% în etanol 40%), și are o bandă de emplastru pentru fixare. Pe deasupra emplastrul se protejează cu o foaie de celofan, care înainte de întrebuințare se înlătură. Emplastrul bactericid este un remediu excelent, care preîntîmpină bolile dermato-purulente în caz de leziuni ale degetelor și brațelor, este comod pentru a oferi asistența primordială medicală în viața cotidiană, în condiții de producție și în instituții curative.

Emplastrul se livrează de diferite dimensiuni (tab. 13).

Emplastru cu extract de ardei (Emplastrum capsici). În masa emplastrului se încorporează 8% extract dens de ardei (obținut special pentru emplastru),

Dimensiunea emplastrilor bactericide (cm)

Lungimea	Lățimea	Lățimea fișiei bactericide	Lungimea	Lățimea	Lățimea căptușelii antiseptice
10	4	1,5	25	6	2,5
10	6	2,5	25	8	3,5
10	8	3,5	100	6	2,5
25	4	1,5	500	6	2,5

0,6 extract dens de mătrăgună și 0,6 tinctură de arnică, 22 cauciuc natural, colofoniu de pin 21, lanolină anhidră 18, ulei de vaselină 2%. Se livrează în formă de bucăți de pânză de formă dreptunghiulară pe care este întins emplastrul, lipite cu suprafața emplastrului câte două pe o foaie de celofan (aflată între ele) și împachetate în colete de hîrtie. Dimensiunile dreptunghiulare sînt de 12×18 , și 6×10 cm. În fiecare colet se află o pereche de emplastre.

25.2. CLEIURI DERMATOLOGICE SAU EMPLASTRE LICHIDE (EMPLASTRA LIQUIDA)

Cleiurile dermatologice prezintă lichide, care formează pe piele după volatilizarea solventului un film lipicios elastic și trainic. Ele se folosesc pe larg în calitate de emplastre epidermatice. Mai des filmul emplastrului se formează cu ajutorul unor asemenea substanțe ca colodiul, colofoniul etc. Pentru a reda amestecului o elasticitate mai mare la el se adaugă ulei vegetal.

Cleiuri coloidale. *Colodiu (Collodium)* – 4% soluție de nitroceluloză în amestec de etanol și eter (20 + 76 părți). Se folosește pentru fixarea pansamentelor chirurgicale și acoperirea unor plăgi mici.

Colodiu elastic. (*Collodium elasticum*) – colodiu în care sînt încorporate 3% ulei de ricin cu scopul de a obține filme elastice.

Lichid pentru calozități. (*Liquor ad clavos*). Componenta: acid salicilic 1 parte, etanol 96% – 1, colodiu – 8 și verde de briliant 0,01 parte.

Lichid Novikov (Liquor Novicovi). Componenta: tanină 1 parte, verde briliant – 0,2, etanol 96% – 0,2, ulei de ricin – 0,5 și colodiu 20 părți.

Cleiuri cu rășini. *Cleolul (Cleolum)*. Componenta: colofoniu 45 părți, etanol 95% – 37, eter – 17 și ulei de floarea-soarelui 1 parte. Colofoniul și uleiul se amestecă cu etanol și eter și se lasă în repaus pînă la dizolvarea deplină a colofoniului.

Soluția se sedimentează timp de 24 ore și se filtrează. Preparatul se standardizează pe indicele de aciditate (60–93) și reziduul sec (45–54%). Se folosește pentru fixarea pansamentelor chirurgicale.

Cerigelul (Cerigelum). Componenta: polivinilbutirat 4 g, cetilpiridin clorid – 0,2, alcool etilic 96% – 100 g. Este un lichid incolor, transparent, puțin viscos. Se folosește pentru formarea unui film pe mâinile chirurgului și ale persoanelor medicale înainte de operații și diferite manipulări ce au loc la prepararea singelui, a preparatelor bacteriene și substituenților lor. Preparatul are o acțiune antibacteriană pronunțată.

Furaplastul cu perclorvinil (Furaplastum cum perchlorvinilo). Componenta: furacilină 0,25 g, acetonă 400 ml, cloroform 475 ml. Se folosește pentru tratarea unelor leziuni mici ale pielii (lovituri, zgîrieturi, crăpături, tăieturi etc.).

25.3. SINAPISME. HÎRTIA DE MUȘTAR (*SINAPISMATA*)

Sinapismele prezintă niște foi de hîrtie dreptunghiulară cu dimensiunile de 8–12,5 cm, acoperite dintr-o parte cu un strat de pulbere degresată a semințelor de muștar de grosimea 0,3–0,55 mm. În calitate de materie primă servește sămința de muștar de diverse specii (creț și negru – *Semina sinapis juncea* și *Semina sinapis nigrae*). Semințele după străpungerea învelișului se macină și din pulberea lor cu presa hidraulică se stoarce uleiul gras. Restul uleiului gras din turtele oleaginoase se extrage apoi în aparate tip Sokslet. Prezența uleiului gras influențează asupra calității sinapismelor – încetinează efectul terapeutic și micșorează stabilitatea lor la conservare (pulberea de muștar rîncezește și se desprinde de la hîrtie). Din pulberea degresată de muștar se prepară o pastă prin amestecarea ei cu soluția cauciucului în benzină. Aplicarea se efectuează cu ajutorul mașinii de emplastre. Ființează și altă metodă: banda de hîrtie mai întîi se unge cu soluția cleiului (soluția de cauciuc). La ieșirea de sub pîlnie a hîrtiei se aplică pulberea de muștar, care acoperă cu un strat subțire și uniform suprafața proaspăt lipicioasă. Hîrtia se trece printre valțuri care tipăresc stratul de muștar, apoi prin cutia (lada) lungă cu calorifere de încălzire și cu o ventilare puternică.

Procesul tehnologic constă din următoarele etape: 1) prepararea cleiului; 2) prepararea masei de muștar; 3) ungerea masei pe hîrtie, uscarea și tăierea ruloului; 4) divizarea și ambalarea; 5) recuperarea benzinei (fig. 192).

Prepararea cleiului. Cauciucul natural de la depozit se trece în cameră (6), unde se tratează cu aburi timp de 24–36 ore. Cauciucul înmuiat se taie cu un

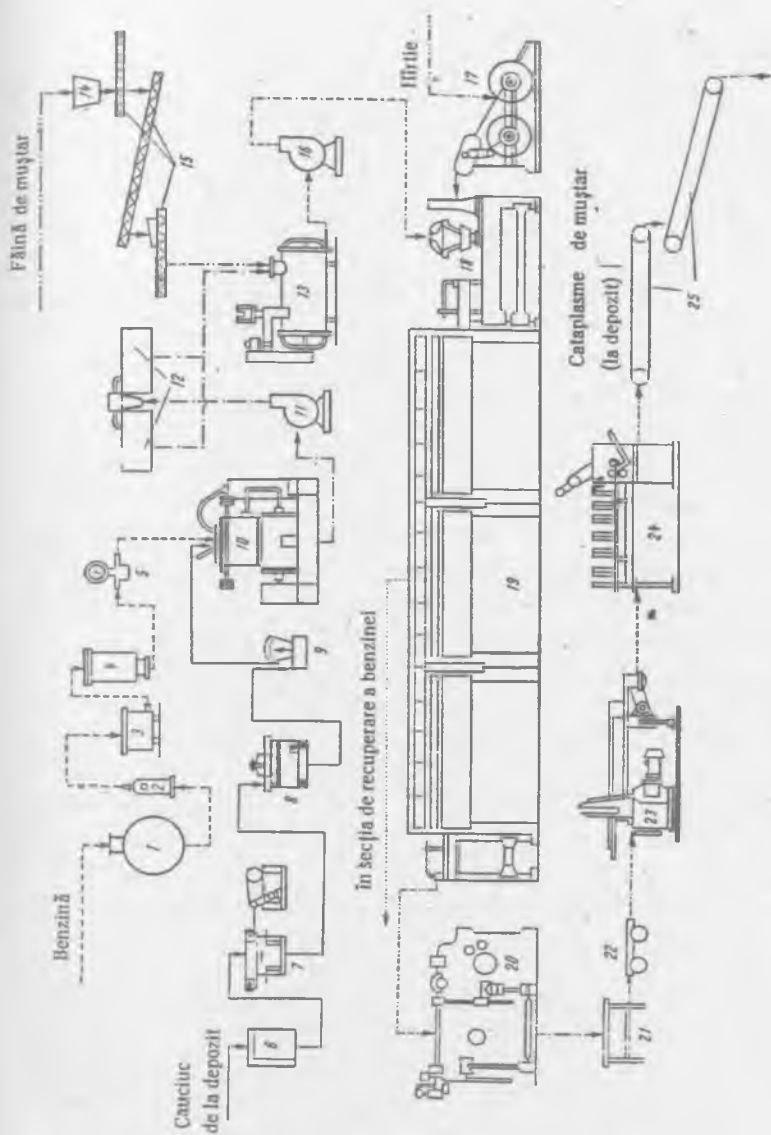


Fig. 192. Schema tehnologică de preparare a sinapismelor. Lămurire în text

cuțit mecanic în plăci de lățimea 60 mm, care mai apoi, cu un cuțit în formă de disc, se taie în cuburi de dimensiuni $60 \times 60 \times 60$ mm. Cauciucul tăiat se trece în malaxorul de clei 10. Se include malaxorul planetar pe 30–60 min.; se obține o soluție de cauciuc de 1,35 – 2% în benzină. Cleiul se transferă cu pompa (11) în bacul cu filtru (12), unde are loc separarea bucăților de cauciuc nedizolvate de cleiul finit. Cauciucul nedizolvat se reîntoarce în malaxorul cu clei.

Prepararea masei de muștar. Masa de muștar prezintă un amestec de clei de gumă și pulbere de muștar în raportul 1 : 1 – 1,1 : 1. Conținutul uleiului eteric în turte trebuie să fie nu mai mic de 1,11%. Cleiul de gumă din recipientul (12) se scurge liber în malaxor (13). Pulberea muștarului din buncărul (14) se trece cu melcul pe sită (15) pentru a fi cernut de particulele grosicioare și impurități colaterale și mai apoi în malaxorul (13), unde ea se amestecă împreună cu cleiul de cauciuc pînă se va obține o masă omogenă. Amestecul rezultat cu ajutorul pompei (16) se trece pe masa cu albie (18) pentru ungere.

Ungerea ruloului de hîrtie cu amestecul de muștar, uscarea și tăierea în foi. Procesul ungerii, uscării și tăierea se face la o instalație ce lucrează instantaneu. Ruloul de hîrtie se fixează în portruloul (17). Capătul hîrtiei se întinde în spațiul dintre plită și cadă. Cada (18) pentru masa de muștar are un dispozitiv, ce permite a regla spațiul în dependență de grosimea ungerii. Cada și plita sînt confecționate din alamă. Marginea hîrtiei se întărește (fixează) de transportorul instalat în camera uscătoriei (19), după ce instalația se include în lucru. Hîrtia, trecînd pe sub cuvă, se acoperă pe suprafața superioară cu un strat de masă de muștar de grosimea 0,3–0,5 mm. Trecînd prin camera de uscare, ruloul se încălzește de la încălzitorii radianți și se suflă cu aer cald, care pătrunde prin fisurile instalației de suflare perpendicular suprafeței ruloului. Timpul uscării – 45 min., temperatura – 80°C. La temperaturi mai ridicate fermentul mirozina se descompune și sinapismele pierd calitatea lor. Amestecul de aer și benzină ce se formează încontinuu se absoarbe treptat și se trece la recuperare. Productivitatea unei camere de uscare este cca 74 000 de sinapisme pe oră.

Banda de hîrtie uscată din camera instalației de uscare se îndreaptă spre mașina de tăiat (20), unde ea se taie în foi cu dimensiunile 76×90 cm. Foile sinapismelor se răcesc timp de 24 ore după ce ele se trec la masă (21) pentru a fi clădite și etichetate și mai departe la mașina de tăiat (23), unde foile se taie în sinapisme aparte. După tăiere se face rebutarea sinapismelor care nu sînt tăiate drept sau cu alte deficiențe.

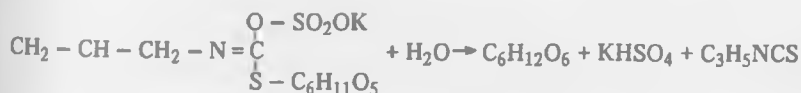
Ambalarea. Sinapismele selectate pentru întrebuințare se ambalează la automat (24). Sinapismele se livrează în cutii de celofan sau colete confecțio-

ate din hîrtie parafinată cîte 10 bucăți. Fiecare sinapism are pe verso indicat modul de întrebuințare. Sinapismele se livrează cîte 600 în cutii.

Recuperarea benzinei. Recuperarea vaporilor de benzină din amestecul de aer cu benzină se efectuează cu adsorberi, în care în calitate de adsorbent se folosește cărbunele activat de calitate AR-3. Vaporii de benzină se extrag cu cărbune din amestecul de gaze pînă se observă vaporii de benzină trecuți în aer. După aceasta cărbunele este prelucrat cu aburi direcți (100–105°). Aburul direct, nimerind în adsorber, ridică temperatura cărbunelui și dezlocuiește vaporii de benzină, ocupînd locul lor. Vaporii de benzină și de apă condensați nimeresc în separator, unde benzina se separă de apă și se îndreaptă în depozitul pentru benzină.

Cînd desorbția se termină pentru înlăturarea apei din cărbune el se suflă cu aer fierbinte, temperatura fiind de 100°C pînă atunci, cînd umiditatea aerului va deveni 5%. Suflînd aer atmosferic, cărbunele se răcește, și adsorberele sînt gata pentru alte cicluri noi. De obicei se folosesc cîțiva adsorberi, ce condiționează procesul continuu.

Folosirea sinapismelor ca remedii iritante se bazează pe hidroliza glicozidei sinigrina, aflată în semințele muștarului negru sau creț, și eliberarea prin aceasta a uleiului volatil de muștar, care-i alcătuit complet din alilizotiocianat. Această hidroliză are loc numai în condiții, cînd în turte s-a păstrat enzima emulsina (mirosina).



Aprecierea calității sinapismelor se efectuează după conținutul de alilizotiocianat, care într-un sinapism (100 cm²) trebuie să fie nu mai puțin de 0,0119 g. În afară de aceasta sinapismele se cufundă pe 5–10 secunde în apă cu temperatura 37°C, după ce se lipesc strîns de pielea brațului superior. Sinapismul trebuie să irite puternic și să roșească pielea după 5 min. Cutiile cu sinapisme trebuie păstrate neapărat la loc uscat. Termenul valabil – 6 luni. În prezența apei are loc hidroliza sinegrinei și sinapismele își pierd acțiunea.

SĂPUNURI (Sapones)

Săpunurile sînt preparate farmaceutice constituite din sărurile alcaline ale acizilor grași superiori, mai ales ale acizilor stearic, palmitic, oleic, precum și ale acizilor grași ai uleiurilor vegetale.

Săpunurile prezintă produse semifinite și servesc ca excipienți la prepararea unor forme medicamentoase de uz extern.

Ca preparate dermatologice săpunul de natriu și kaliu intră în componența diferitelor unguente. Săpunurile de calciu și zinc ale acizilor grași superiori se folosesc ca emulgatori la prepararea bazelor de unguente tip emulsie. Zincul oleat se prescrie ca unguent emolient la leziuni cutanate. Aluminiul și zincul stearate se folosesc pe larg în cosmetică la prepararea pudrelor. Săpunurile de plumb alcătuiesc partea principală a emplastrilor. Spre deosebire de săpunurile de natriu și kaliu, cele ale metalelor bi- și trivalente ("săpunurile metalice") sînt insolubile în apă. Primele intră în componența diferitelor liniamente. Săpunurile de natriu și kaliu au și acțiune laxativă. Se folosesc de asemenea ca antidot în caz de intoxicație a pielii cu acizi.

26.1. SORTIMENTUL SĂPUNURILOR

În sortimentul săpunurilor medicinale intră săpunul "medicinal" (de natriu) și "verde" (de kaliu), cît și un șir de componente, care încorporează substanțe dezinfectante și insecticide.

Săpunul medicinal (Sapo medicatus). Pentru prepararea lui se iau 130 părți de soluție natriu hidroxid 15% (1,168–1,172), 50 de untură de porcine, 50 de ulei de floarea-soarelui, 12 de etanol, 40 de natriu clorid, 5 de kaliu carbonat și 250 părți de apă. În cazanul înzestrat cu cămașă de vaporii se introduc grăsimile, amestecul se încălzește pînă la 100–105°C, prin amestecare se introduce o cantitate neînsemnată de soluție de natriu hidroxid. Primele porții de săpun primit servesc ca emulgator, care asigură emulsionarea de mai departe a grăsimilor în soluția alcalină. Contactînd cu picăturile grase, alcaliile le saponifică și astfel se mărește progresiv cantitatea săpunului obținut, ducînd la dispersarea de mai departe a grăsimii. După ce s-a obținut emulsia, se adaugă în porțiuni mici restul de bază și spre sfîrșit, pentru accelerarea reacției, se adaugă etanolul. Cînd amestecul devine omogen, se

adaugă încet 130 părți de apă fierbinte și se continuă încălzirea pînă la saponificarea deplină. Astfel amestecul devine o masă strălucită transparentă omogenă (clei saponificat), solubilă în apă fiartă fără eliminarea grăsimilor. Procesul fierberii continuă 5–6 ore. Pentru salifierea săpunului în cleiul fierbînd se adaugă soluția de 40 părți natriu clorid și 5 părți de kaliu carbonat în 120 părți apă. Kaliul carbonat se adaugă pentru precipitarea impurităților posibile în natriu clorid a sărurilor de magneziu și calciu, cu care acizii grași formează săruri insolubile. Săpunul salifiat și răcit în formă de bucăți se separă de la soluția alcalină, se spală de cîteva ori în cîteva porții de apă rece și fiind strîns într-un țesut, se presează sub presă pentru a se separa apa rămasă. Apoi săpunul se transformă în bucățele mici sau în tăiței și se usucă la o temperatură normală în dulapul de uscare pe niște tave sau, mai bine, în uscătorii cu bandă. După uscare săpunul se transformă într-o pulbere fină. Pulbere de calitate bună se obține în uscătorii prin pulverizare. Preparatul finit se divizează în borcane de sticlă. Deoarece praful săpunului irită mucoasele, lucrătorii în perioada de lucru trebuie să fie protejați cu ochelari și aspirator.

Săpunul verde sau de kaliu (Sapo viridis seu Sapo Kalinus viridis). Se prepară prin saponificarea a 50,0 g de ulei vegetal cu o soluție de 9,50 kaliu hidroxid în 15 ml apă și încălzirea pe Țaia de apă la temperatura de 70–80°C. Se adaugă apoi 10,0 g etanol și se continuă încălzirea sub agitare pînă la saponificarea uleiului. În final se completează la 100,0 g cu apă fierbinte și se amestecă pînă la uniformizare.

În urma acțiunii kaliului hidroxid în soluție, gliceridele care constituie uleiul vegetal sînt descompuse hidrolitic în acizi grași și glicerol. Acizii grași în prezența ionilor de kaliu vor forma sărurile de kaliu ale acizilor linolic, linoleic și arahic, care constituie masa săpunului. Conținutul apei în săpun trebuie să fie nu mai mult de 45%, iar a acizilor grași – nu mai puțin de 40%. Săpunul de kaliu se prezintă ca o masă moale, galben-verzuie cu miros caracteristic, este solubil în 2 părți apă și 4 părți etanol. Soluțiile apoase cu reacție alcalină spumifică la agitare.

Săpunul de kaliu se conservează în vase bine închise, ferite de lumină.

Săpunul de kaliu se folosește ca excipient pentru încorporarea substanțelor dezinfectante. Datorită proprietăților săpunului, substanțele încorporate ușor se absorb în piele. Apoi săpunul din porii pielii se spală ușor cu apă.

Pentru prepararea săpunurilor dezinfectante se folosește săpunul medical de 72%. Substanțele dezinfectante, de obicei, se amestecă la săpunul topit și răcit sau la săpunul în formă de pulbere. În cazul dat ele trebuie să fie transformate în pulbere fină sau dizolvate.

Actualmente industria livrează: săpun de gudron, care conține 5 și 10% dohot lichid; săpun de ihtiol, care conține 5 și 10% ihtiol; săpun carbolic, care conține 2–5% acid carbolic; săpun sulfuros, care conține 5 și 10% sulf; săpun de sulf și gudron, care conține 10% sulf și 5–10% gudron lichid; săpun cu clorfenol, care conține 10% de hexaclorfenol etc.

26.2. SĂPUNURI ALCOOLICE

Săpunuri alcoolice se numesc lichidele soluțiilor alcoolice ale săpunului. Cu acest scop se folosesc numai săpunul de kaliu sau amoniu, deoarece cele de natriu la concentrația de 10% în soluția alcoolică formează geluri.

Alcool saponat compus (Spiritus saponis Kalini compositus). Se prepară după prescripția: 20 părți săpun verde, 2 – de apă, 8 – de alcool 90% și 3 părți de alcool de levănțică. La săpunul verde se adaugă apa și se încălzește în cazanul cu cămașă pînă se lichefiază. Apoi săpunul lichefiat se adaugă treptat prin amestecare continuă la amestecul de alcool etilic și levănțică. După dizolvarea completă a săpunului lichidul se sedimentează timp de 3 zile în loc rece, se filtrează și se toarnă în butelii. Sedimentarea se face cu scopul separării impurităților insolubile, cît și a umpluturilor, care la stocare pot întuneca soluția.

Alcoolul saponat compus prezintă un lichid brun sau galben-brun, cu mediu alcalin, și miros slab de levănțică. Cu apa dă soluții spumoase la agitare, densitatea relativă 0,98–1,00. Impuritatea de NaOH nu trebuie să depășească 0,2%. Conținutul acizilor grași trebuie să fie în limitele 23–25%.

Soluție de aldehydă formică saponată. Lizoform (Liquior formaldehydi saponatus. Lysoformium). Se obține prin dizolvarea a 40,0 g de săpun de kaliu în 40,0 g aldehydă formică și amestecare cu 20,0 g etanol. Prezintă un lichid gălbui, cu miros de aldehydă formică, miscibil în orice proporție cu apa. Se întrebuințează ca un dezinfectant în soluții 1–3%.

Capitolul 27

FORME MEDICAMENTOASE RECTALE, VAGINALE ȘI URETRALE. CREIOANE MEDICINALE

Acest grup de medicamente include diverse forme destinate pentru administrare pe cale rectală și vaginală cum ar fi: supozitoarele rectale; cap-

sulele gelatinoase rectale; rectiolele; rectotampoanele; clismele; supozitoarele vaginale (ovule, globule, pesarii); unguentele vaginale; gelurile vaginale; capsulele vaginale; supozitoarele uretrale.

Supozitoarele rectale, vaginale și uretrale, creioanele medicinale pot fi tratate împreună într-un capitol, în primul rînd, pentru că le unesc modul de preparare asemănător și faptul că la obținerea acestor forme se folosesc aceiași excipienți. Restul formelor medicamentoase le unește modul de administrare care are o importanță biofarmaceutică.

Supozitoarele rectale și vaginale de obicei sînt constituite din substanțe medicamentoase și excipienți sau baze de diferită origine.

Principalii excipienți de supozitoare au rămas un timp îndelungat unul de cacao, introdus în 1852, și glicerogelul, introdus în 1875. După anul 1930 au început să fie obținuți prin semisinteză sau sinteză excipienți liposolubili, substituenți ai untului de cacao, și excipienți hidrosolubili.

Actualmente, pentru prepararea supozitoarelor industria farmaceutică dispune de o gamă destul de bogată de excipienți ce permit a administra pe cale rectală majoritatea substanțelor medicamentoase.

Întrebările de generalități, clasificarea, nomenclatura și caracteristica excipienților pentru supozitoare sînt tratate detaliat în manualul "Tehnologia medicamentelor în farmacie" (Diug E.M., Trigubenco I.M. Chișinău: "Universitas", 1992).

În acest capitol ne vom referi doar la particularitățile de producere a formelor medicamentoase rectale și vaginale pe cale industrială.

27.1. TEHNOLOGIA SUPOZITOARELOR RECTALE ȘI VAGINALE

Supozitoarele rectale și vaginale în condiții de uzină se prepară exclusiv prin metoda de topire și turnare în tipare, cît și prin presare.

În componența supozitoarelor rectale pot fi incluse substanțe medicamentoase care se referă la diverse grupe farmacoterapeutice (tab. 14).

Prepararea supozitoarelor este alcătuită din patru etape principale: 1) prepararea excipientului; 2) încorporarea în excipient a substanțelor medicamentoase; 3) formarea supozitoarelor; 4) ambalarea supozitoarelor.

Actualmente industria livrează: săpun de gudron, care conține 5 și 10% dohot lichid; săpun de ihtiol, care conține 5 și 10% ihtiol; săpun carbolic, care conține 2–5% acid carbolic; săpun sulfuros, care conține 5 și 10% sulf; săpun de sulf și gudron, care conține 10% sulf și 5–10% gudron lichid; săpun cu clorfenol, care conține 10% de hexaclorfenol etc.

26.2. SĂPUNURI ALCOOLICE

Săpunuri alcoolice se numesc lichidele soluțiilor alcoolice ale săpunului. Cu acest scop se folosesc numai săpunul de kalium sau amoniu, deoarece cele de natriu la concentrația de 10% în soluția alcoolică formează geluri.

Alcool saponat compus (Spiritus saponis Kalini compositus). Se prepară după prescripția: 20 părți săpun verde, 2 – de apă, 8 – de alcool 90% și 3 părți de alcool de levănțică. La săpunul verde se adaugă apa și se încălzește în cazanul cu cămașă pînă se lichefiază. Apoi săpunul lichefiat se adaugă treptat prin amestecare continuă la amestecul de alcool etilic și levănțică. După dizolvarea completă a săpunului lichidul se sedimentează timp de 3 zile în loc rece, se filtrează și se toarnă în butelii. Sedimentarea se face cu scopul separării impurităților insolubile, cît și a umpluturilor, care la stocare pot întuneca soluția.

Alcoolul saponat compus prezintă un lichid brun sau galben-brun, cu mediu alcalin, și miros slab de levănțică. Cu apa dă soluții spumoase la agitare, densitatea relativă 0,98–1,00. Impuritatea de NaOH nu trebuie să depășească 0,2%. Conținutul acizilor grași trebuie să fie în limitele 23–25%.

Soluție de aldehydă formică saponată. Lizoform (Liquor formaldehydi saponatus. Lysoformium). Se obține prin dizolvarea a 40,0 g de săpun de kalium în 40,0 g aldehydă formică și amestecare cu 20,0 g etanol. Prezintă un lichid gălbui, cu miros de aldehydă formică, miscibil în orice proporție cu apa. Se întrebuițează ca un dezinfectant în soluții 1–3%.

Capitolul 27

FORME MEDICAMENTOASE RECTALE, VAGINALE ȘI URETRALE. CRIFIOANE MEDICINALE

Acest grup de medicamente include diverse forme destinate pentru administrare pe cale rectală și vaginală cum ar fi: supozitoarele rectale; cap-

sulele gelatinoase rectale; rectiolele; rectotampoanele; clismele; supozitoarele vaginale (ovule, globule, pesarii); unguentele vaginale; gelurile vaginale; capsulele vaginale; supozitoarele uretrale.

Supozitoarele rectale, vaginale și uretrale, creioanele medicinale pot fi tratate împreună într-un capitol, în primul rînd, pentru că le unesc modul de preparare asemănător și faptul că la obținerea acestor forme se folosesc aceiași excipienți. Restul formelor medicamentoase le unește modul de administrare care are o importanță biofarmaceutică.

Supozitoarele rectale și vaginale de obicei sînt constituite din substanțe medicamentoase și excipienți sau baze de diferită origine.

Principalii excipienți de supozitoare au rămas un timp îndelungat untul de cacao, introdus în 1852, și glicerogelul, introdus în 1875. După anul 1930 au început să fie obținuți prin semisinteză sau sinteză excipienți liposolubili, substituenți ai untului de cacao, și excipienți hidrosolubili.

Actualmente, pentru prepararea supozitoarelor industria farmaceutică dispune de o gamă destul de bogată de excipienți ce permit a administra pe cale rectală majoritatea substanțelor medicamentoase.

Întrebările de generalități, clasificarea, nomenclatura și caracteristica excipienților pentru supozitoare sînt tratate detaliat în manualul "Tehnologia medicamentelor în farmacie" (*Diug E.M., Trigubenco I.M.* Chișinău: "Universitas", 1992).

În acest capitol ne vom referi doar la particularitățile de producere a formelor medicamentoase rectale și vaginale pe cale industrială.

27.1. TEHNOLOGIA SUPOZITOARELOR RECTALE ȘI VAGINALE

Supozitoarele rectale și vaginale în condiții de uzină se prepară exclusiv prin metoda de topire și turnare în tipare, cît și prin presare.

În componența supozitoarelor rectale pot fi incluse substanțe medicamentose care se referă la diverse grupe farmacoterapeutice (tab. 14).

Prepararea supozitoarelor este alcătuită din patru etape principale: 1) prepararea excipientului; 2) încorporarea în excipient a substanțelor medicamentose; 3) formarea supozitoarelor; 4) ambalarea supozitoarelor.

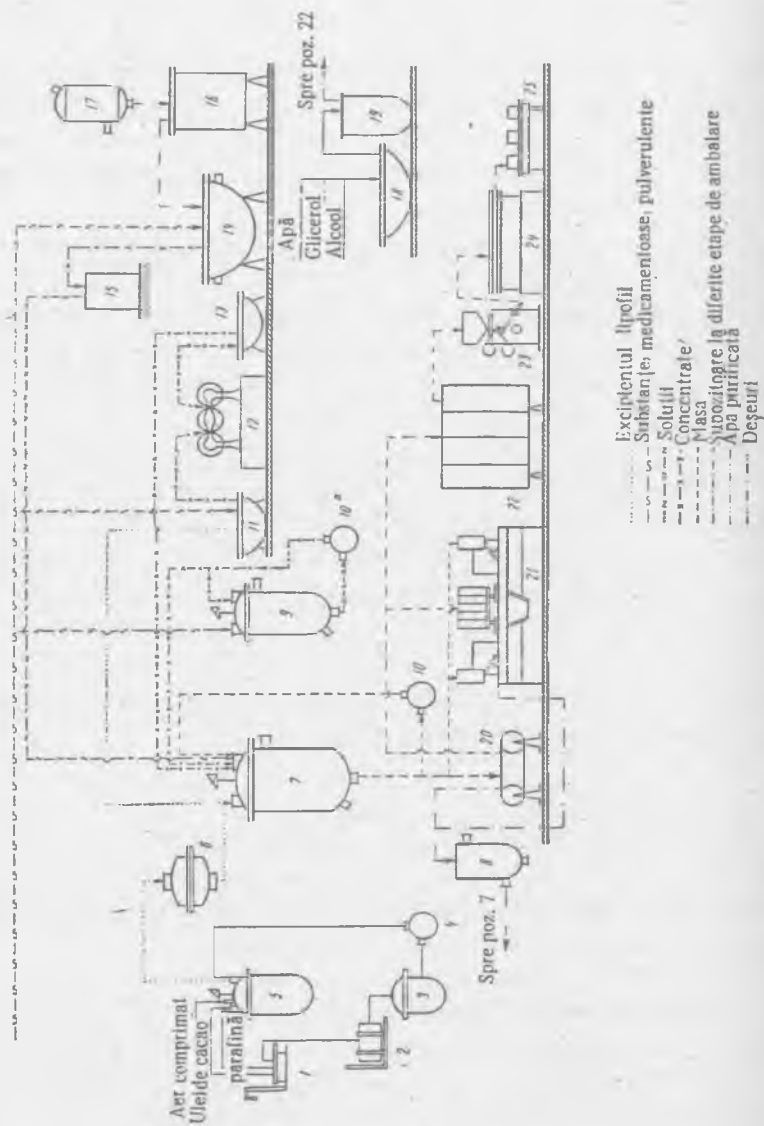


Fig. 193. Schema tehnologică de preparare a supozitoarelor

Conform schemei (fig. 193) se cîntăresc (1) toate componentele prescrise. Apoi în reactorul (5) confectionat din inoxi de un volum 1000 l înzestrat cu cămașă de abur și malaxor cu ancoră se încarcă parafina, încălzind preliminar cămașa reactorului. În alt reactor (3) se încarcă grăsimea hidrogenată și se topește, trecînd abur prin cămașa reactorului. După topirea deplină a parafinei în reactorul (5) cu ajutorul pompei (4) se împinge în el grăsimea hidrogenată topită și aliajul se aduce pînă la temperatura de 60–70°C. În ultimul rînd în reactor (5) se încarcă untul de cacao. În cazanul dat nu se recomandă de a ridica temperatura excipientului lipofil mai sus de 70°C și de a admite o încălzire îndelungată, deoarece astfel e posibilă trecerea untului de cacao într-o modificare metastabilă cu o temperatură fuzibilă ridicată, și ca rezultat temperatura de topire a excipientului lipofil va fi cu 2–3°C mai ridicată. Incărcînd componentele în ordinea descrisă, excipientul lipofil are o temperatură de topire mai constantă. După topirea untului de cacao se include malaxorul și se amestecă excipientul lipofil timp de 40 min. După aceasta se ia proba pentru determinarea temperaturii de topire și timpului de deformare a excipientului preparat. Dacă temperatura de topire a excipientului este mai mare sau mai mică decît cea necesară, ea se corectează prin adaosul parafinei sau al grăsimii hidrogenate conform tab. 14. Componentul se încorporează în excipientul cu temperatura 60–70°C cu malaxorul inclus, deoarece în excipientul mai rece poate avea loc cristalizarea ce duce la un excipient lipofil neomogen.

Substanțele medicamentoase, încorporate în excipient, acționează atît asupra temperaturii fuzibile a excipientului, cît și asupra proprietăților mecanice.

Un șir de substanțe, solubile în lipide (cloralhidratul, fenolul, camforul), coboară temperatura de topire a masei. Temperatura fuzibilă de asemenea o coboară și soluțiile apoase și alcoolice ale substanțelor medicamentoase. De aceea pentru diferite substanțe medicamentoase și a compușilor lor se cer aliaje cu diferite cantități de componente. După cum se vede din tab. 14, temperatura de topire a excipientului finit în cazuri diferite se ridică pînă la 40–41°C, iar după încorporarea substanțelor medicamentoase va coborî cu 3–4°C. Substanțele medicamentoase, introduse în formă de suspensie fină (sintomicina) aproape că nu duc la schimbul temperaturii excipientului, de aceea în așa cazuri nu e necesar de a prepara excipiente, care se topesc mai sus de 37°C.

Excipientul lipofil rezultat (6), cu ajutorul aerului comprimat prin filtru de presiune se trece în reactor (7), unde are loc deja prepararea masei pentru supozitoare.

Prescripții standarde de supozitoare rectale

Denumirea supozitoarelor	Prescripția	Cantitatea, g	Componenta, %			t° de topire a excipientului	Timpul deformării depliei, min
			grăsimi hidrogenată	parafină	unt de cacao		
"Anuzol"	Excipient lipofil	2,06	51	19	30	38-39	5-6
(Supp. "Anuzolum")	Xeroform	0,1					
	Extract de beladonă	0,02					
	Zinc sulfat	0,05					
	Glicerol	0,12					
"Anestezol"	Excipient lipofil	2,114	51	19	30	38-39	5-6
(Supp. "Anaesthesolum")	Anestezină	0,05					
	Extract de piper de baltă	0,06					
	Zinc oxid	0,016					
	Cărbune activat	0,01					
"Neo-Anuzol"	Excipient lipofil	2,012	50	20	30	39-40	6-7
(Supp. "Neo-Anuzolum")	Bismut subnitrat	0,075					
	Zinc oxid	0,2					
	Tanină	0,05					
	Rezorcină	0,005					
	Iod sublimat	0,005					
	Metilen albastru	0,003					
"Betiol"	Excipient lipofil	1,185	49	21	30	40-41	7-8
(Supp. "Bethiolum")	Ihtiol	0,2					
	Extract de mătrăgună	0,015					
Supozitoare cu ihtiol (Supp. cum Ihtyolo)	Excipient lipofil	1,2	49	21	30	40-41	7-8
	Ihtiol	0,2					
Supozitoare cu extract de mătrăgună (Supp. cum extr. Belladonne)	Excipient lipofil	1,385	50	20	30	39-40	6-7
	Extract de mătrăgună	0,015					
	Fenol	0,0014					
Supozitoare cu teofilină (Supp. cum Theophyllino)	Excipient lipofil	2,0	58	12	30	36-38	3-5
	Teofilină	0,2					
Supozitoare cu novocaină (Supp. cum Novocaino)	Excipient lipofil	1,3	58	12	30	36-38	3-5
	Novocaină	0,25					
Supozitoare cu sintomicină (Supp. cum Synthomicino)	Excipient lipofil	1,2	58	12	30	36-38	3-5
	Sintomicină	0,25					

27.1.2. Incorporarea în excipient a substanțelor medicamentoase

Substanțele medicamentoase, solubile în apă, alcool sau grăsimi, se încorporează în excipientul lipofil în formă de soluții concentrate. Dizolvarea extractelor și a substanțelor pulverulente, care intră în componența supozitoarelor, se efectuează în rezervor (14). În majoritatea cazurilor în calitate de solvent se utilizează apa purificată, obținută în acvadistilator (17) și se conservează în recipient (16). Soluțiile concentrate se filtrează printr-un sac de pînză într-un recipient (15), de unde ele nimeresc în reactor (7) pentru incorporarea în excipient.

Pentru dizolvarea ingredientelor se folosesc diferite modele tehnice. Bunăoară, zincul sulfat se dizolvă în apă încălzită la 45–48°C, în raportul 1 : 0,5. Extractul dens de mătrăgună de asemenea se dizolvă în apă, apa și extractul luîndu-se în cantități echivalente. Cu acest scop recipientele cu extract dens de mătrăgună se încălzesc la baia de apă pînă la 55–60°C și extractul încălzit se toarnă în rezervor (14). Apoi se măsoară apa purificată, se încălzește la 45–48°C și prin malaxare se toarnă în rezervorul cu extract. După dizolvarea deplină a extractului, soluția se filtrează și se trece la amestecare cu excipientul lipofil. Extractul piperului de baltă se amestecă cu o cantitate echivalentă de alcool de 40% și extractul în prealabil se încălzește la 55–60°C. Fenolul, care intră în componența masei, împreună cu extractul de mătrăgună, se încorporează în soluția de excipient la temperatura de 44°C în raport de 1 : 2. Iodul se încorporează sub formă de soluție etanolică de 10%.

Substanțele medicamentoase, insolubile în apă sau etanol, se încorporează în excipientul lipofil în formă de suspensii concentrate. Aceste concentrate pot fi preparate la omogenizatorul cu trei valțuri (12). Astfel substanțele macrocristaline se macină în moara cu bile și se cern prin sită. Pulberile fine (cărbonele activat, bismutul subnitrat) se încorporează fără a fi măcinate, cînd este necesar – după cernere. Pulberile prelucrate se amestecă în cazan (11) cu o cantitate egală de una și jumătate ori mai mare de excipient, încălzită la 40–50°C și care se aduce aici din reactor prin filtrul de presiune (6). Suspensia concentrată obținută (1 : 2 sau 1 : 3) se răcește și apoi se omogenizează la omogenizatorul cu trei valțuri (12) cu spațiul între ele de 5–10 μm. În caz de necesitate omogenizarea se repetă de cîteva ori. După ce amestecul devine destul de fin, suspensia concentrată nimereste în recipient (13), iar de acolo în reactor (7).

Pentru lucrul cu suspensiile concentrate deseori se folosește pompa rotativă PR–3–a (fig. 194): În corpul pompei sînt instalate două roți dințate (c, e),

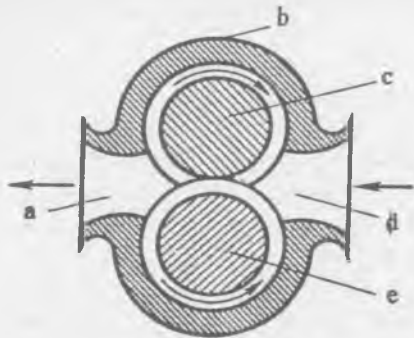


Fig. 194. Pompa rotativă dințată PR-3-a.
Lămurire în text

care sînt unite între ele și separă cavitatea de lucru în două cavități aparte, care se unesc cu partea exterioră a cavității (*a*, *d*). Dacă vom uni cavitatea (*d*) pompei (10, *a*) cu cavitatea conductei reactorului (9), încărcată cu amestecul de excipient și de pulbere, iar roțile dințate ale pompei de pus în mișcare de rotație în întîmpinare, apoi masa din reactor va nimeri în cavitatea *d*, va ocupa spațiul dintre dinți, pulberea se va mărunți, se va amesteca cu excipientul și va trece din cavitatea *d* în cavitatea *a*, iar de acolo din nou în reactor (9) (cavitatea *d* aspiră, iar cavitatea *a* – împinge). Reactorul (9) cu un volum de 100 l e înzestrat cu cămașă de abur și malaxor cu ancoră. Excipientul lipofil încărcat în reactor are temperatura de 45–48°C. În cămașa pompei (10, *a*) se introduce aburul și se include. După includerea pompei aburul este oprit. Se include malaxorul reactorului și în porțiuni mici se încorporează pulberea. Introducînd aburi sau apă în cămașa reactorului, temperatura concentratului se menține constantă în limitele de 45–48°C. Măcinarea în pompă se menține timp de 40–60 min. pînă la obținerea finității necesare a concentratului, care mai apoi se trece în reactor (7) pentru prepararea masei supozitoarelor. Prepararea concretă a masei supozitoarelor se bazează pe amestecarea soluțiilor pregătite în prealabil și a suspensiilor concentrate cu excipientul lipofil. Amestecarea se efectuează în reactorul (7) cu un volum de 1000 l, înzestrat cu cămașă și un turbomalaxor puternic.

Excipientul lipofil se împinge din reactor (5) prin filtrul de presiune (6) în reactor (7), se includ malaxorul și pompa (10). Temperatura excipientului lipofil se aduce la 45–48°C cu ajutorul aburului și al apei în cămașă. Prin gura de vizitare superioară a reactorului prin șuvițe fine se încarcă mai întîi soluțiile concentrate, apoi în porții mici suspensiile concentrate. Reactorul (9) și pompa (10), în care a avut loc triturarea suspensiilor concentrate, "se spală" cu excipientul lipofil, luat din cantitatea totală, și se toarnă în reactor (7), unde are loc prepararea masei. Pentru a evita precipitarea pulberilor, spre sfîrșitul încărcării concentratelor prin robinetul de scurgere al reactorului (7) se scurg 30–40 kg de masă care se întorc în reactor (prin pompa 10). Masa se

amestecă timp de 45 min. și se trece la analiză, după ce se efectuează formarea supozitoarelor.

Să urmărim ca exemplu prepararea amestecului pentru supozitoarele "Anuzol". În reactorul (7) cu excipient lipofil (temperatura de topire 38–39°C, timpul de deformare 5–6 min.), încălzit pînă la 45–48°C, și în condițiile cînd malaxorul și pompa sînt incluse, se încarcă soluțiile preparate din timp ale extractului de mătrăgună și zinc sulfat și aflate în vas (rezervor) (14). Glicerolul se toarnă în același vas, se filtrează prin două straturi de tifon și se încarcă în reactor (7). După aceasta în reactor se toarnă concentratul de xeroform din reactor (9). Masa se amestecă cu malaxorul inclus 45 min. și se trece la analiză.

27.1.3. Formarea și ambalarea supozitoarelor

Supozitoarele confecționate industrial se livrează de două mărimi: nr. 1 și nr. 2. Supozitoarele nr. 1 au masa de la 1,2 pînă la 1,5 g, lungimea 29 mm, diametrul 8 mm, iar supozitoarele nr. 2 – masa 2,3–2,5 g, lungimea 35 mm, diametrul 10 mm. Timpul de deformare a supozitoarelor trebuie să fie în limitele de 3–4 min. la 37°C.

Mașinile moderne rotative pentru confecționarea supozitoarelor efectuează toate operațiile într-un ciclu continuu automat: topirea, turnarea, răcirea și ambalarea cu o productivitate între 3500 și 6000 supozitoare pe oră.

De exemplu, turnarea supozitoarelor se face la automatul "Franco-Krespi" (Italia). La liniile complet automate ale firmei "Harro Hoefliger" "Servac-200S" (Germania) se permite automatizarea deplină a producerii supozitoarelor. Schema constructivă a aspectului exterior al automatului "Servac-200S" este prezentată în fig. 195.

De pe două rulouri (poziția 1) se întind două foi de staniol aflate vertical. Ambele foi la început trec separat, iar în poziția 2, datorită dispozitivului de tăiere se taie în direcție verticală, pentru a ușura formarea exactă. În afară de aceasta, datorită tăieturilor se ușurează divizarea ulterioară a supozitoarelor de pe cordon. În poziția 3 ambele lente se cizelează în jumătăți de formă rască (cupă), care mai apoi (poziția 4) se unesc într-o formă compactă și în poziția 5 se sudează termic. Prin aceasta în partea superioară la fiecare formă rămîne deschisă o gaură de umplere, prin care acul de dozare (poziția 6, 7) toarnă masa fluidă a supozitoarelor. Astfel, ambalajul format din staniol servește totodată și ca tipar de turnat. Vasul de umplere cu pereți dubli (7) conține aproximativ 30 l de masă pentru supozitoare. Temperatura necesară se men-

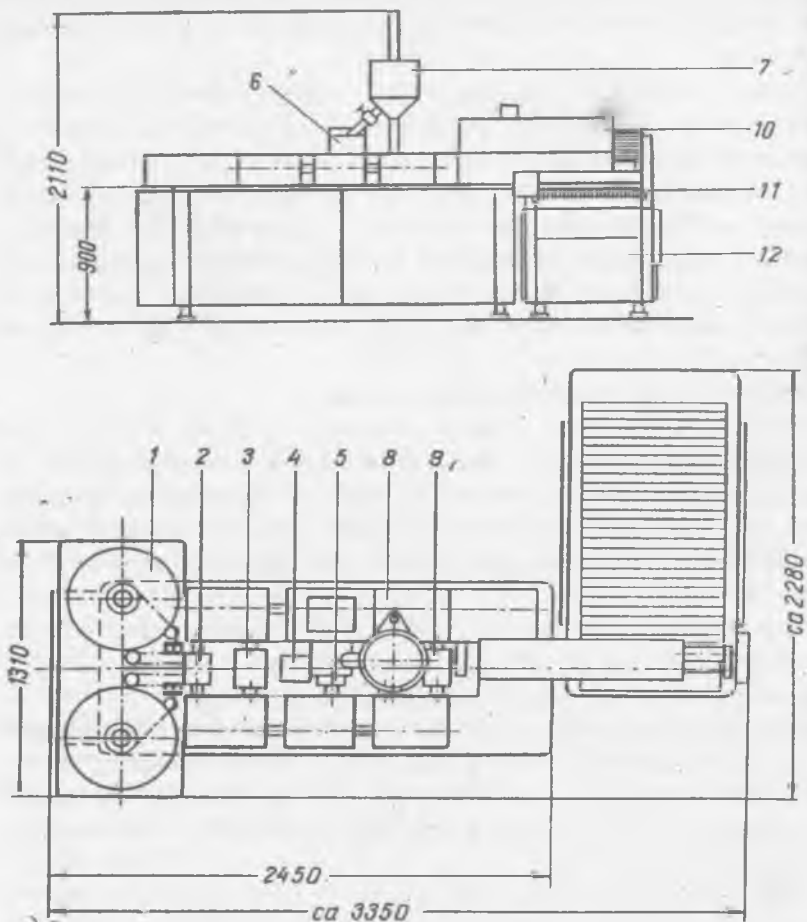


Fig. 195. Schema instalației automatului "Servac-200S". Lămurire în text

ține constantă prin intermediul încălzirii cu apă ținând în mișcare instantanee malaxorul. Dozarea se produce cu ajutorul unei pompe exacte. La următoarea poziție (8) ambalajul se închide etanș și se înzestrează (poziția 9) cu niște nervuri sudate dure transversale la supozitoarele separate (imprimare rece).

Mai departe (pozițiile 10 și 11) de la foaie se taie fișii în cantități anumite de supozitoare (5, 6, 7). Fișia tăiată trece în secția de răcire (poziția 12), după ce iese din automat ca un ambalaj finit (fig. 196). Partea exterioară a staniului



Fig. 196. Ambalaj din 6 supozitoare, obținute la automatul "Servac-200S"
Alături un ambalaj de supozitor deschis



(grosimea $40\text{ }\mu\text{m}$) este acoperită cu o foaie întinsă de film confecționat din polipropilenă ($12,5\text{ }\mu\text{m}$). Partea interioară este lubrifiată prin ștanțare la încălzire ori este pulverizată sub presiune ridicată în cantitate de 20 g/m^2 . Productivitatea automatului este de 200–250 supozitoare pe minut.

Supozitoarele vaginale, livrate de industria indigenă, au forma ovoidală (ovule), sferică (globule) sau elipsoidală (pesarii), de consistență potrivită destinate administrării vaginale. Exemple de supozitoare vaginale sînt prezentate în tab. 15.

Prepararea supozitoarelor vaginale are loc după schema analogică preparării supozitoarelor rectale. Substanțele medicamentoase care intră în formulă se încorporează sub formă de concentrate (soluții sau suspensii). Excipientul liposolubil pentru contraceptin T în locul untului de cacao conține un amestec de grăsimi hidrogenate.

27.1.4. Particularitățile tehnologiei unor supozitoare rectale

Supozitoare cu cloralhidrat. Deseori se prescrie ca un remediu relaxant și somnifer. Se știe că excipienții liposolubili cu cloralhidratul formează amestecuri eutectice cu temperatură de topire joasă. Aceasta duce la unele inconve-

Prescripții standarde de supozitoare vaginale

Denumirea supozitoarelor	Prescripția	Cantitatea, g	Componenta excipientului, %			Temperatura de topire	Timpul de formare
			grăsimi hidrogenați	parafină	unt de cacao		
Contraceptin T (pesarii)	Excipient lipofil	1,46	83	8	9	36—38	3—5
(pessaria contraceptinum T)	Hinozol	0,03					
	Acid boric	0,3					
	Tanină	0,06					
Osarbon (globule)	Excipient lipofil	2,0	60	10	30	35—36,5	2—3,5
(Globuli "Osarbonum")	Osarsol	0,25					
	Glucoză	0,3					
	Acid boric	0,3					
Osarcid (globule)	Excipient lipofil	2,0	60	10	30	35—36,5	2—3,5
(Globuli "Osarcidum")	Osarsol	0,3					
	Glucoză	0,2					
	Acid boric	0,3					
	Streptocid	0,3					
Globule cu lutenurină (Globuli cum Lutenurino)	Excipient lipofil	1,2	58	12	30	36—38	3—5
	Lutenurin	0,003					

niente la prepararea supozitoarelor cu această substanță. Un astfel de inconvenient depinde de concentrația maximă a cloralhidratului, la care masa de supozitoare este încă suficientă pentru formarea sau presarea supozitoarelor. Aceste inconveniente se exclud folosind polietilenoxizii în calitate de excipienți. Pentru obținerea supozitoarelor ce conțin cloralhidrat pînă la 10% sînt folosiți polimeri cu masa moleculară 1500, 2000 și 4000. Mărind conținutul cloralhidratului pînă la 20%, se folosește numai polimer cu masa moleculară 4000.

Supozitoare "Apilac" (Suppositoria "Apilacum"). Supozitoarele cu venin de albine. Se livrează în doze: 0,005 și 0,01 g apilac liofilizat. Pentru aceasta se încorporează corespunzător 0,0714 și 0,1428 g pulbere de apilac natural. În calitate de excipient se admite excipientul lipofil (tab. 15), "lasupol" și excipientul "lanoleu" în cantitate de 1,15—1,35 g.

Supozitoare "efervescente". Supozitoarele "efervescente", posibil în viitorul apropiat, vor deveni una din căile de tratare a constipațiilor. Iritarea

motoricelei intestinului gros cu carbon dioxid, care se formează prin topirea supozitoarelor în rect, este comparativ mai adecvată decât prin încorporarea în supozitoare a substanțelor medicamentoase ce intensifică peristaltica prin iritarea directă a mecanoreceptorilor intestinului drept.

Peste hotare în calitate de agenți de gaze se folosesc așa combinații obișnuite, ca natriu hidrocarbonat + kaliu bitartrat, natriu fosfat + natriu hidrocarbonat etc. Aceste asocieri obișnuite ce formează gaze elimină 10–40 ml CO₂. O cantitate mare de gaze elimină supozitoarele care au în componența lor următoarele combinații (pentru un supozitor): litiu carbonat 0,3 g; acid citric 0,1 g; acid fumaric 0,2 g sau litiu carbonat 0,3 g; natriu carbonat 0,15 g; acid citric 0,2 g; acid fumaric 0,25 g.

Un procedeu optim de producere a supozitoarelor "efervescente" este presarea lor în matrițe. Acest lucru evită interacțiunea componentelor în momentul preparării. Se prepară din pulberi granulate sub presiune mare, la fel ca și comprimatele cu utilizarea matrițelor și poansoanelor de formă corespunzătoare. Supozitoarele presate pentru a fi introduse mai ușor se acoperă pe deasupra cu un film subțire de grăsime. Astfel de supozitoare au un șir de avantaje: sînt compacte, au o duritate mecanică puternică, sînt stabile la conservare, ușor se confecționează, producerea lor poate fi mecanizată.

Ca exemplu de supozitoare "efervescente" obținute prin presare servește componența: acid ascorbic – 0,3 g, natriu hidrocarbonat – 0,6 g, magneziu carbonat bazic în cantitate suficientă, magneziu stearat – 0,05 g, ulei de bumbac hidrogenat în soluție de etanol și eter – 0,33 g, amidon – 0,33 g. Prescripția este calculată pentru un supozitor cu masa de 4,1 g.

Supozitoare "în straturi concentrice". Pentru a separa substanțele incompatibile prescrise într-o formulă, se fac amestecuri separate care se toarnă în forme pe rînd, după răcirea stratului precedent, iar între amestecuri se toarnă excipient topit pentru separare.

Un alt procedeu constă în turnarea în tipare speciale duble, realizîndu-se un strat exterior, iar interiorul este reprezentat de un nucleu cu un supozitor mai mic. Prepararea se poate face și cu mașini în care umplerea se face cu microdozatoare, iar răcirea are loc în condiții deosebite, pentru a se evita desprinderea straturilor. Stratul exterior este preparat din excipient cu o temperatură de topire mai mică: ea conține substanțe medicamentoase cu acțiune locală. În nucleu se încorporează substanțe medicamentoase cu acțiune sistemică asupra organismului. De exemplu, pentru stratul exterior se folosește grăsime hidrogenată de bovine cu 10% propilenglicolmonostearat (temperatura fuzibilă 35,2°C), iar pentru nucleu la același hidrogenat se adaugă 3%

emulgator T-2 și astfel se obține un excipient cu temperatura fuzibilă 36,3°C. În stratul exterior se încorporează anestezina cu extract de mătrăgună, iar în nucleu – vitamina B₁₅.

27.2. CAPSULE RECTALE

Capsulele rectale sînt preparate elastice, lucioase, de formă aproape conică, cu lungimea de 2,6 cm și diametrul de 1 cm, constituite dintr-un înveliș simplu de gelatină sau alți polimeri (metilceluloza, carboximetilceluloza, celuloza natriu), în asociere cu polimer de bază de acid acrilic în interiorul căruia se introduc lichide sau amestecuri moi care nu dizolvă învelișul (pulberi, suspensii, paste, unguente ș. a. m. d.).

Mai întîi se prepară învelișul – corpul capsulei, care se umple și se sudează la mașini "Scherer". Capsulele rectale au avantajul asupra supozitoarelor: ele sînt mai stabile la temperaturi ridicate, suprafața capsulelor umectată cu apă devine lucioasă, ușurînd administrarea și grăbind desfacerea, iar cedarea substanțelor are loc destul de rapid după dizolvarea învelișului de gelatină. Au avantajul că asigură o dozare exactă a substanței active.

27.3. RECTIOLE

Rectiolele, denumite și microclisme, sînt constituite din sfere din material plastic, prevăzute cu canulă obturată la cold după umplere sau închisă etanș cu un capac (fig. 197). La aplicare se deschide extremitatea canulei și după introducerea în rect lichidul este împins prin presarea rezervorului. Unele modele sînt prevăzute cu un inel care delimitează introducerea în rect.

Sînt preparate folosite ca microclisme ce conțin soluții apoase, hidroglicerolice, emulsii de ambele tipuri sau suspensii.

Absorbția este rapidă și sigură, administrarea este comodă și igienică, stabilitatea este de lungă durată. De obicei, volumul lichidelor este limitat: 10–50 ml.

27.4. RECTOTAMPOANE

Rectotampoanele sînt constituite din tampoane de vată de forma supozitoarelor fixate pe o tijă flexibilă de polietilenă, la bază fiind inserată într-un



Fig. 197. Rectiolă

septice, antiinflamatoare. Tampoanele rectale sînt preconizate, în primul rînd, pentru acțiunea locală.

27.5. CLISME

Clisme sau clisterele sînt preparate medicamentoase lichide care se introduc în ampulă rectală prin intermediul unei canule rectale, pusă în legătură cu un recipient (irigator, flacoane de material plastic). Preparatele pot fi soluții extractive, emulsii sau chiar suspensii. Pe această cale se administrează purgative, nutritive, substanțe radioopace etc. Volumul de lichid administrat este apreciabil, începînd de la 100 ml. Se administrează încălzite la temperatura corpului.

Există două tipuri de clisme: clisme sau spălături evacuatoare și clisme de retenție.

Spălăturile evacuatoare conțin substanțe emoliente (ulei, glicerol) și principii purgative (natriu sulfat, magneziu sulfat) dizolvate într-un volum mare de apă. Componența, de obicei, favorizează atragerea apei în ampulă rectală, ceea ce provoacă lichefierea și evacuarea materialelor fecale. În general clismele sau spălăturile evacuatoare produc un efect de curățire datorită acțiunii de spălare la care se adaugă și o acțiune laxativă ușoară. Se folosesc săruri minerale sau zaharuri în concentrație hipertonică. Adaosul de tensioactivi determină o acțiune de înmuiere mai pronunțată și accentuează peristaltismul.

Soluțiile nutritive sînt destinate tratamentelor locale și se administrează în volume de circa 100 ml. Ele produc o acțiune emolientă antiflogistică asupra mucoasei rectale. Spre deosebire de administrarea supozitoarelor, la aplicarea clismelor are loc un contact direct al substanței cu mucoasa și de aceea concentrațiile sînt mai mici.

disc care permite a fixa tamponul la partea inferioară a rectului.

Straturile inferioare sînt impregnate cu substanță activă, iar la exterior se găsește un strat de natriu alginat sau altă substanță macromoleculară solubilă.

Înainte de folosire, tamponul se cufundă în apă, stratul de acoperire se înmoaie. Tamponul se menține în rect 30 min. – 2 ore, timp în care medicamentul este cedat. Pe această cale se pot administra substanțe anti-

Unele clisme care conțin anestezice se administrează înainte de operațiile chirurgicale.

Unguentele rectale sînt preparate destinate tratamentelor locale la nivelul rectului unde acționează o perioadă mai mare de timp, față de supozitoare. Cele mai obișnuite sînt unguentele antihemoroidale. Prepararea se face după aceleași metode ca și la celelalte unguente.

Unguentele vaginale – unguente obișnuite cu conținut de substanțe medicamentoase antiseptice, contraceptive, hormonale etc., preparate de preferință pe excipienți emulsivi care corespund pH-ului vaginal cu capacitatea de retenție bună a apei.

Gelurile vaginale – hidrogeluri ale substanțelor macromoleculare (metilceluloză, polivinil, polivinilpirolidonă) în care sînt încorporate substanțe medicamentoase.

E.M.Diug și colaboratorii săi au propus formula și tehnologia hidrogelului bioadeziv de metilceluloză și polivinilpirolidonă cu conținut de prostaglandină "Enzaprost F", care este destinat pentru aplicare pe mucoasa colului uterin și folosit la declanșarea precoce a nașterii.

Aceasta este o cale de administrare optimă a prostaglandinei care este lipsită de efecte secundare față de administrarea ei intravenoasă.

Capsulele vaginale – capsule moi de gelatină, umplute cu soluții sau suspensii.

Cedarea substanțelor medicamentoase în lichidul vaginal are loc după 5–7 min. Pentru a mări capacitatea de dispersie se recurge la adăugarea tensioactivilor.

Comprimate vaginale. Această categorie de comprimate tinde să devină o formă din ce în ce mai răspîndită. Sînt comprimate de 0,5–2,5 g de formă specială care se disting de comprimatele perorale. Cedarea substanțelor medicamentoase este destul de lentă din cauza cantităților foarte mici de lichid vaginal. De aceea este preferabil de realizat comprimate efervescente, care sînt mult mai eficiente.

27.6. SUPOZITOARE URETRALE. BUJII (Bacillus urethralis, Candelette uretrali)

Supozitoarele uretrale sînt forme medicamentoase solide obținute din una sau mai multe substanțe medicamentoase, încorporate în excipient, de formă cilindrică cu un capăt ascuțit, destinate a fi administrate pe cale uretrală.

La acest grup de supozitoare se referă și antroforii-bujii formați dintr-o spirală metalică care servește ca suport acoperit cu o masă insolubilă peste care se aplică câteva straturi de glicerogel de gelatină conținând substanțe active dizolvate sau suspendate. Antroforii au lungimea de 14–22 cm și sînt destinați tratamentului prostatitei. În acest caz substanța medicamentasă este distribuită numai la partea anterioară a lunginii de un sfert, iar restul este impregnat cu acid tanic pentru a fi insolubil.

Bujiile cilindrice au un diametru de 2–7 mm, lungimea 5–10 cm și masa pînă la 5,0 g.

În calitate de substanțe medicamentoase se utilizează remediile antisep-tice, astringente, antiinflamatoare, antimicrobiene. Se prepară pe excipienți liposolubili sau hidrosolubili care se topesc la temperatura corpului, se dizolvă sau se gonflează în contact cu mucoasa uretrală umedă.

Cei mai utilizați excipienți liposolubili sînt untul de cacao și grăsimile hidrogenate. Din excipienții hidrosolubili se folosește glicerogelul de gelatină care formează bujii elastice și polietilenglicolii care realizează supozitoare uretrale dure ce se dizolvă lent la locul de aplicare.

Se prepară primordial prin topire și turnare în tipare și prin comprimare. Probele de control se efectuează identic celor pentru supozitoare vaginale.

27.7. CAILE DE PERFECȚIONARE A FORMELOR MEDICAMENTOASE RECTALE ȘI VAGINALE

Perfecționarea acestor forme medicamentoase poate fi efectuată în următoarele direcții: utilizarea pe larg a tiparelor – ambalaje care permit excluderea tiparelor metalice greu manipulate și costisitoare, reduc timpul de fabricare, iar etanșarea ambalajului apropie starea supozitoarelor de cele sterile ("Supo – steril"); folosirea mai pe larg a supozitoarelor în practica pedi-atrică și geriatrică pentru administrarea diferitelor substanțe medicamentoase care sînt dificil de administrat pe alte căi cum ar fi vitaminele, analgezicele, antipireticele, spasmoliticele, hormonii, antibioticele, sedativele etc.; extin-derea utilizării procedului industrial superior de realizare a supozitoarelor prin comprimare cu ajutorul unor instalații similare cu cele folosite la obți-nerea comprimatelor; rezolvarea problemei de creștere a randamentului prepa-rării industriale a supozitoarelor prin utilizarea agregatelor semiautomate și automate de cea mai mare productivitate; extinderea sortimentului de exci-pienți cei mai adecvați din punct de vedere biofarmaceutic.

27.8. CREIOANE MEDICINALE (Styli medicinales)

Creioanele medicinale prezintă o substanță medicamentoasă solidă de formă cilindrică terminată cu un con sau calotă ovoidală, cu o lungime de 4–8 cm și un diametru de la 0,3–0,5 cm, avînd o masă între 4,0–8,0 g.

Se prepară prin turnarea substanței medicamentoase topită în tipare sau prin șlefuirea cristalelor de substanță. În componența creioanelor se prescriu substanțe cu acțiune antiseptică și cauterizantă (argint nitrat), hemostatică (alaun), analgezică locală (mentol) etc.

Creioane de argint nitrat (*Styli Argenti nitratis*). Componența: *Argenti nitratis* 1,0, *Kalii nitratis* 2,0.

Prepararea: Substanțele în prealabil pulverizate se amestecă, după aceea se adaugă 0,1% acid azotic concentrat (pentru a preîntîmpina reducerea argintului nitrat). Amestecul rezultat se trece într-un vas de porțelan unde se topește la temperatura de 250–260°C. Masa topită se toarnă în tipare în prealabil încălzite la temperatura de 60–70°C și acoperite cu talc. Kaliul nitrat mărește rezistența mecanică a creioanelor.

Fig. 198. Creioane medicinale.
a — hemostatic; b — pentru migrenă; c — cu argint nitrat

Creioanele imediat după preparare se ambalează în foițe de staniol. Se păstrează în borcane de culoare oranj, bine închise. Dacă nu se conservează corespunzător, devin negre. Se utilizează ca antiseptic și cauterizant în tratamentul plăgilor (fig. 198, b).

Creioane de alaun (*Styli alumini*). Componența: alaun (kaliu și aluminiu sulfat dublu) — 0,6 g; glicerol — 0,025 g.

Prepararea: Alaunele se trec într-un vas de porțelan și la temperatura de 95–100°C se topesc în apa de cristalizare proprie. După aceasta se adaugă glicerol și se toarnă în tipare în prealabil unse cu ulei de vaselină. Răcirea masei topite durează 5–10 min.

Se ambalează în penale de masă plastică.

Creioane hemostatice (*Styli haemostatici*). Componența: alaun 75 p; aluminiu sulfat 15 p și fier clorid 10 p (fig. 198, a).



Există deosebiri considerabile între copii și adulți, nu numai cantitativ – vîrsta, greutatea și suprafața corporală, ci și calitativ, privind comportarea farmacocinetică a medicamentelor, reacția diferitelor țesuturi la ele. Anumite medicamente, administrate îndelungat, pot interfera cu procesele de creștere și dezvoltare. Formele medicamentoase pentru uz pediatric pun, de asemenea, unele probleme – ele sînt foarte necesare pentru a mări eficiența și a permite dozarea cît mai riguroasă, dar trebuie evitate în copilărie, în bună parte, medicamentele contraindicate – de exemplu tetraciclinele sau cloramfenicolul.

Există diferite importanțe în procesul de distribuție la copii, considerînd că la nou-născut, îndeosebi la prematuri, apa totală a organismului și spațiul lichid extracelular sînt mult crescute, valorile scăzînd repede pînă la 1 an, apoi lent, către cele ale adultului, pînă la vîrsta de 12 ani. De aceea la nou-născut volumul de distribuție a substanțelor hidrosolubile – de exemplu sulfamide, peniciline – este crescut, respectiv este scăzută concentrația plasmatică. În schimb, proporția țesutului adipos este relativ mică, ceea ce reduce posibilitatea redistribuirii medicamentelor liposolubile către acest țesut; așa se explică, de exemplu, efectul prelungit al barbituricelor anestezice la vîrstele mici. La particularitățile de distribuire contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatiche la nou-născut (în comparație cu adultul), ca și disponibilitatea redusă a locurilor de legare a moleculelor de medicamente pe suprafața macromoleculelor proteice, ocupate de metaboliți, endogeni, mai ales de bilirubina neconjugată. Aceasta explică de ce unele medicamente – de exemplu salicilații, fenitoina, fenobarbitalul, lidocaina, teofilina, cloramfenicolul – se leagă de proteine în proporție mai mică la nou-născut decît la adult.

Epurarea medicamentelor diferă la copii, mai ales la nou-născuți. Capacitatea de bioinactivare prin metabolizare hepatică este, în general, mică, iar variațiile individuale sînt considerabile. Evoluția către valorile obișnuite pentru inactivare la adult prezintă, de asemenea, variații mari. Bunăoară, timpul de înjumătățire mediu al teofilinei la nou-născut este de 30 ore (față de 9 ore la adult) și se menține la valori relativ crescute la vîrsta de 2 luni.

Deficitul proceselor de biotransformare, îndeosebi insuficiența glucuronoconjugării și hidroxilării, care caracterizează nou-născutul și este accentuată

27.8. CREIOANE MEDICINALE (Styli medicinales)

Creioanele medicinale prezintă o substanță medicamentoasă solidă de formă cilindrică terminată cu un con sau calotă ovoidală, cu o lungime de 4–8 cm și un diametru de la 0,3–0,5 cm, avînd o masă între 4,0–8,0 g.

Se prepară prin turnarea substanței medicamentoase topită în tipare sau prin șlefuirea cristalelor de substanță. În componența creioanelor se prescriu substanțe cu acțiune antiseptică și cauterizantă (argint nitrat), hemostatică (alaun), analgezică locală (mentol) etc.

Creioane de argint nitrat (*Styli Argenti nitratis*). Componența: *Argenti nitratis* 1,0, *Kalii nitratis* 2,0.

Prepararea: Substanțele în prealabil pulverizate se amestecă, după aceea se adaugă 0,1% acid azotic concentrat (pentru a preîntîmpina reducerea argintului nitrat). Amestecul rezultat se trece într-un vas de porțelan unde se topește la temperatura de 250–260°C. Masa topită se toarnă în tipare în prealabil încălzite la temperatura de 60–70°C și acoperite cu talc. Kaliul nitrat mărește rezistența mecanică a creioanelor.

Fig. 198. Creioane medicinale.
a – hemostatic; b – pentru migrenă; c – cu argint nitrat

Creioanele imediat după preparare se ambalează în foițe de staniol. Se păstrează în borcane de culoare oranj, bine închise. Dacă nu se conservează corespunzător, devin negre. Se utilizează ca antiseptic și cauterizant în tratamentul plăgilor (fig. 198, b).

Creioane de alaun (*Styli aluminii*). Componența: alaun (kaliu și aluminiu sulfat dublu) – 0,6 g; glicerol – 0,025 g.

Prepararea: Alaunele se trec într-un vas de porțelan și la temperatura de 95–100°C se topesc în apa de cristalizare proprie. După aceasta se adaugă glicerol și se toarnă în tipare în prealabil unse cu ulei de vaselină. Răcirea masei topite durează 5–10 min.

Se ambalează în penale de masă plastică.

Creioane hemostatice (*Styli haemostatici*). Componența: alaun 75 p; aluminiu sulfat 15 p și fier clorid 10 p (fig. 198, a).

28.1. FORME MEDICAMENTOASE PEDIATRICE ȘI GERIATRICE

Există deosebiri considerabile între copii și adulți, nu numai cantitativ – vîrsta, greutatea și suprafața corporală, ci și calitativ, privind comportarea farmacocinetică a medicamentelor, reacția diferitelor țesuturi la ele. Anumite medicamente, administrate îndelungat, pot interfera cu procesele de creștere și dezvoltare. Formele medicamentoase pentru uz pediatric pun, de asemenea, unele probleme – ele sînt foarte necesare pentru a mări eficiența și a permite dozarea cît mai riguroasă, dar trebuie evitate în copilărie, în bună parte, medicamentele contraindicate – de exemplu tetraciclina sau cloramfenicolul.

Există diferite importanțe în procesul de distribuție la copii, considerînd că la nou-născut, îndeosebi la prematuri, apa totală a organismului și spațiul lichid extracelular sînt mult crescute, valorile scăzînd repede pînă la 1 an, apoi lent, către cele ale adultului, pînă la vîrsta de 12 ani. De aceea la nou-născut volumul de distribuție a substanțelor hidrosolubile – de exemplu sulfamide, peniciline – este crescut, respectiv este scăzută concentrația plasmatică. În schimb, proporția țesutului adipos este relativ mică, ceea ce reduce posibilitatea redistribuirii medicamentelor liposolubile către acest țesut; așa se explică, de exemplu, efectul prelungit al barbituricelor anestezice la vîrstele mici. La particularitățile de distribuire contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatice la nou-născut (în comparație cu adultul), ca și disponibilitatea redusă a locurilor de legare a moleculelor de medicamente pe suprafața macromoleculelor proteice, ocupate de metaboliți, endogeni, mai ales de bilirubina neconjugată. Aceasta explică de ce unele medicamente – de exemplu salicilații, fenitoina, fenobarbitalul, lidocaina, teofilina, cloramfenicolul – se leagă de proteine în proporție mai mică la nou-născut decît la adult.

Epurarea medicamentelor diferă la copii, mai ales la nou-născuți. Capacitatea de bioinactivare prin metabolizare hepatică este, în general, mică, iar variațiile individuale sînt considerabile. Evoluția către valorile obișnuite pentru inactivare la adult prezintă, de asemenea, variații mari. Bunăoară, timpul de înjumătățire mediu al teofilinei la nou-născut este de 30 ore (față de 9 ore la adult) și se menține la valori relativ crescute la vîrsta de 2 luni.

Deficitul proceselor de biotransformare, îndeosebi insuficiența glucuronoconjugării și hidroxilării, care caracterizează nou-născutul și este accentuată

la imaturi, explică reacțiile toxice la dozele obișnuite pentru anumite medicamente. Bunăoară, epurarea cloramfenicolului, salicilaților este întârziată la nou-născut din cauza limitării glucuronoconjugării moleculelor active. Acumularea de cantități mari de cloramfenicol activ determină un sindrom toxic grav însoțit de colaps, cunoscut sub numele de "sindromul cenușiu".

Epurarea prin eliminare renală este, de asemenea, deficitară la nou-născut, la care funcția rinichiului (filtrare glomerulată, secreție tubulară) reprezintă aproximativ 30% din valoare de la adult (raportat la suprafața corporală).

Din cele descrise mai sus putem afirma concret că în afara particularităților de ordin farmacocinetic, copiii pot răspunde diferit la unele medicamente, datorită unei reactivități deosebite a țesuturilor-țintă. Ca atare răspunsul copiilor la substanțele cu acțiune asupra sistemului nervos central este uneori paradoxal.

Uneori răspunsurile diferite se datoresc unor tulburări metabolice, mai frecvente la copii, dintre care pe primul plan se situează acidoza și deshidratarea. Acidoza mărește efectul și toxicitatea substanțelor acide, favorizând captarea lor tisulară, consecutiv creșterii proporției formei neionizate a moleculei. Deshidratarea favorizează, de asemenea, reacțiile toxice, deoarece scăzând volumul de distribuție, se mărește concentrația în sânge și țesuturi. Așa se explică de ce aspirina și, în general, silicații au o toxicitate crescută în condiții de acidoză și deshidratare.

De aici rezultă că particularitățile principale la prepararea medicamentelor pentru copii sînt legate de căile de administrare și formele farmaceutice alese pentru copil. Astfel, la nou-născut e deseori necesară administrarea parenterală. În cazul injectării intravenoase întreaga cantitate ajunge repede în circulație, dar această cale poate fi greu abordabilă sau riscantă. Absorbția de la locul injectării intramusculare este, de regulă, incompletă și neregulată. Recomandarea formelor medicamentoase lichide îndulcite, pentru administrarea orală, este avantajoasă la copiii mici, asigurînd luarea cu ușurință a întregii doze de medicament. Supozitoarele rectale sînt deseori utilizate la vîrstele mici, evitînd dificultățile căii orale, dar absorbția rectală este incompletă și nesigură. Copiii trebuie păziți de autoadministrarea accidentală a medicamentelor foarte active, evitînd formele tentante – mai ales siropurile și comprimatele drajefiate care imită bomboanele – folosind ambalaje care să nu poată fi deschise de copii, păstrînd medicamentele în locuri inaccesibile acestora.

Ca atare, tehnologia medicamentelor sus-menționată se deosebește de cea pentru adulți prin aseptica riguroasă la fiecare stadiu de producere.

Toate preparatele pentru copii pot fi separate după consistență în lichide, solide, moi și gazoase. Căile principale de distribuire a medicamentelor la copii sînt cele perorale și injectabile. Deoarece, din punct de vedere farmacologic nu e de dorit ca la copiii de pînă la 7 ani să fie administrate medicamente solide (comprimate, granule, capsule etc.) peroral, din această grupă de medicamente circa 70% sînt lichide.

Medicamentele perorale sînt cele mai răspîndite la copii, însă tot ele cer să fie soluționate diferite întrebări. Printre ele, în primul rînd, trebuie menționate gustul, mirosul, culoarea medicamentului, care sînt direct legate cu problema absorbției substanțelor medicamentoase, stabilității, activității terapeutice etc. După cum a fost menționat, medicamentul administrat peroral este supus mediului intern al tractului gastrointestinal al copilului, care mai ales la sugari, cu mult se deosebește de al adulților.

Dintre alte căi de administrare a medicamentelor la copii în ultimul timp sînt răspîndite inhalarea și distribuția rectală.

Deci, în prezent, pentru a hotărî problema medicamentelor pediatrice, căile de administrare mai răspîndite rămîn următoarele:

1. Folosirea maximală a metodei perorale utilizînd în acest scop medicamentele lichide corijate și tampon.

2. Folosirea pe larg a inhalării preparatelor, mai ales în condiții clinice speciale.

3. Utilizarea largă a formelor medicamentoase pe cale rectală.

Preparatele corijate pentru copii sînt: siropurile, suspensiile, emulsiile, diferite elixire, soluții, capsule etc. Din formele finite produse pentru copii pot fi menționate pertusina, hematogenul, preparatele vitaminelor, aloholul, dimedrolul, fenobarbitalul, efedrina – comprimate, furadoninul – comprimate enterosolubile.

Prin inhalare se administrează hormoni, antibiotice, vitamine etc.

O cale simplă și avantajoasă de administrare a medicamentelor în copilărie este cea rectală. Ultima concurează cu cea injectabilă, și, deoarece majoritatea substanțelor active nimeresc direct în albia sanguină, are loc un efect terapeutic eficient care poate fi comparat cu injecțiile subcutanate și intramusculare. Preparatele nu se inactivează cu sucurile alimentare, se micșorează nivelul reacțiilor alergice etc. Rectal la copii se administrează supozitoare, aerosoli, unguente, soluții etc.

Vîrsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente și prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvență mare a reacțiilor adverse.

Deci, dintre procesele farmaceutice, epurarea medicamentelor, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare (clearance-ul creatinei, la bătrîni, scade cu circa 30%) și a secreției tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferențe de ordin patologic al funcției rinichiului – boli renale, insuficiența folosirii de doze mici pentru medicamentele foarte active, care sînt epurate predominant prin eliminare renală – de exemplu antibiotice, aminoglicozide, digoxina etc., pentru a evita acumularea de cantități toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică – fenobarbital, paracetamol – se produce o micșorare a capacității de bioinactivare, cu creșterea concentrației sanguine și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică. Și pentru aceste substanțe se recomandă utilizarea de doze mici. Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puțin modificate la bătrîni. Absorbția intestinală pare a nu fi influențată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice în favoarea modificării procesului de distribuție. Micșorarea greutății corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuția, dar unii dintre acești factori acționează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată și greu de prezis. În cazul deazepamului a fost semnalat un volum de distribuție mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat. Particularitățile fiziologice și fiziopatologice ale bătrînilor pot determina modificări de ordin farmacodinamic, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă uneori neliniște, confuzie, chiar tulburări psihotonice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele și tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalicele, metildopa produc, de asemenea, uneori, stări confuze la bătrîni. Simpatoplegicele, folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauza de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecințe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei și insuficienței medicamentelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori probabil datorită deficienței sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul psihosocial al vîrstei înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce, alături de alte tulburări ale psihicului – anxietate, depresie – determinate de irigația sanguină insuficientă și de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul și îngreuiază tratamentul.

În general, bătrînii trebuie să primească medicamente puține, bine alese și real necesare, administrate după scheme simple în doză minimă eficace, în forme medicamentoase plăcute și simplu de administrat.

Tehnologia formelor medicamentoase rămîne aceeași. Una din formele medicamentoase utilizate pe larg la bătrîni sînt injecțiile. Însă, organismul bătrînilor deseori nu poate permite utilizarea acestei forme. De aceea la vîrstnici se recomandă calea rectală. În componența formelor geriatrice trebuie să fie prescrisă, în primul rînd, substanțele tensioactive (pentru a activa acțiunea substanțelor medicamentoase în țesuturi) și de asemenea polivitaminele, mai ales grupa B, microelementele, aminoacizii și alte biopreparate, cum ar fi undevitul, taxofitul, unicapul M etc., de care duce lipsă organismul celor vîrstnici.

Capitolul 29

PREPARATE OFTALMICE

29.1. FORME MEDICAMENTOASE

Formele medicamentoase oftalmice sînt destinate tratamentului ochiului bolnav sau pentru diferite examene oculare și care se aplică direct pe partea externă a ochiului sau pe partea interioară a pleoapelor.

În oftalmologie se utilizează diverse forme medicamentoase: soluții, suspensii, unguente, pulberi și chiar comprimate, dar cea mai importantă categorie o formează cele lichide numite picături oftalmice (colire).

Colirele sînt forme lichide, de obicei soluții, mai rar emulsii sau suspensii apoase sau uleioase, destinate a fi instilate în sacul conjunctival sau pe corneea.

Unguentele oftalmice sînt obținute din substanțe active dispersate în baze de unguent.

Vîrsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente și prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvență mare a reacțiilor adverse.

Deci, dintre procesele farmaceutice, epurarea medicamentelor, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare (clearance-ul creatinei, la bătrîni, scade cu circa 30%) și a secreției tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferențe de ordin patologic al funcției rinichiului – boli renale, insuficiența folosirii de doze mici pentru medicamentele foarte active, care sînt epurate predominant prin eliminare renală – de exemplu antibiotice, aminoglicozide, digoxina etc., pentru a evita acumularea de cantități toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică – fenobarbital, paracetamol – se produce o micșorare a capacității de bioinactivare, cu creșterea concentrației sanguine și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică. Și pentru aceste substanțe se recomandă utilizarea de doze mici. Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puțin modificate la bătrîni. Absorbția intestinală pare a nu fi influențată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice în favoarea modificării procesului de distribuție. Micșorarea greutateii corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuția, dar unii dintre acești factori acționează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată și greu de prezis. În cazul deazepamului a fost semnalat un volum de distribuție mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat. Particularitățile fiziologice și fiziopatologice ale bătrînilor pot determina modificări de ordin farmacodinamic, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă uneori neliniște, confuzie, chiar tulburări psihotonice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele și tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalicele, metildopa produc, de asemenea, uneori, stări confuze la bătrîni. Simpatoplegicele, folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauza de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecințe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei și insuficienței medicamentelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori probabil datorită deficienței sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul psihosocial al vîrstei înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce, alături de alte tulburări ale psihicului – anxietate, depresie – determinate de irigația sanguină insuficientă și de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul și îngreuiază tratamentul.

În general, bătrînii trebuie să primească medicamente puține, bine alese și real necesare, administrate după scheme simple în doză minimă eficientă, în forme medicamentoase plăcute și simple de administrat.

Tehnologia formelor medicamentoase rămîne aceeași. Una din formele medicamentoase utilizate pe larg la bătrîni sînt injecțiile. Însă, organismul bătrînilor deseori nu poate permite utilizarea acestei forme. De aceea la vîrstnici se recomandă calea rectală. În componența formelor geriatrice trebuie să fie prescrisă, în primul rînd, substanțele tensioactive (pentru a activa acțiunea substanțelor medicamentoase în țesuturi) și de asemenea polivitaminele, mai ales grupa B, microelementele, aminoacizii și alte biopreparate, cum ar fi undevitul, taxofitul, unicapul M etc., de care duce lipsă organismul celor vîrstnici.

Capitolul 29

PREPARATE OFTALMICE

29.1. FORME MEDICAMENTOASE

Formele medicamentoase oftalmice sînt destinate tratamentului ochiului bolnav sau pentru diferite examene oculare și care se aplică direct pe partea externă a ochiului sau pe partea interioară a pleoapelor.

În oftalmologie se utilizează diverse forme medicamentoase: soluții, suspensii, unguente, pulberi și chiar comprimate, dar cea mai importantă categorie o formează cele lichide numite picături oftalmice (colire).

Colirele sînt forme lichide, de obicei soluții, mai rar emulsii sau suspensii apoase sau uleioase, destinate a fi instilate în sacul conjunctival sau pe corneea.

Unguentele oftalmice sînt obținute din substanțe active dispersate în baze de unguent.

Creioanele oftalmice sînt forme solide avînd configurația de mici cilindri. Se utilizează prin atingerea mucoasei oculare.

Comprimatele oftalmice sînt medicamente solide de forma unor discuri mici, uneori foarte subțiri, obținute prin comprimare și care se aplică pe mucoasa oculară sau se dizolvă în soluții speciale tampon izotonizate în condiții aseptice și se folosesc ca colirele.

Lamelele sînt constituite din geluri de gelatină în care se încorporează diferite substanțe medicamentoase. Sînt folosite și lamele preparate din materiale plastice care formează un fel de discuri poroase impregnate cu principii active care sînt cedate în timp de aproximativ 24 ore.

În funcție de modul de formulare și de aplicare, colirele pot fi preparate unidoze sau multidoze.

Colirele unidoze se administrează într-o doză unică. Aceste forme trebuie să îndeplinească condiții speciale de elaborare pentru a li se asigura sterilitatea.

Colirele multidoze servesc la tratamente prelungite.

În dependență de starea ochiului, colirele pot fi folosite atît pentru combaterea unor afecțiuni fără ca țesuturile să fie lezate, cît și atunci cînd epiteliul cornean nu mai este intact. În ultimul caz, al ochiului traumatizat, se impun măsuri riguroase pentru a nu produce infectarea sau iritarea.

Ochiul este un organ foarte sensibil care reacționează la iritațiile chimice și fizice prin declanșarea lacrimilor. Cu toate că aproape întotdeauna fenomenele iritative sînt de scurtă durată, la formularea soluțiilor oftalmice se urmărește să se obțină soluții cu toleranța acceptabilă, deoarece toleranța soluțiilor oftalmice poate influența efectul terapeutic.

Soluțiile oftalmice trebuie să aibă caracteristici cît mai apropiate de ale secrețiilor oculare. Lichidul lacrimal are pH-ul 7,35–9,96.

Soluțiile oftalmice sînt neiritante atunci cînd au temperatura corpului, cînd pH-ul și presiunea osmotică sînt apropiate de cele ale lichidului lacrimal și cînd nu conțin particule solide în suspensie.

Toleranța unei soluții oftalmice trebuie pusă și în legătură cu natura și concentrația substanțelor medicamentoase și cu natura vehiculului folosit.

Colirele trebuie să fie sterile, izotonice, stabile, în unele cazuri cu acțiune prelungită, străvezii, cu vîscozitatea necesară și lipsite de microorganisme.

Pe baza cercetărilor efectuate de savanții de la Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Chimico-Farmaceutic din Harkov și de la Academia de Medicină din Moscova au fost propuse un șir de prescripții de colire în flacoane de plastic cu termenul valabil pînă la 1 an (tab. 16).

Colire furnizate industrial

Denumirea colirelor	Componenta	Condițiile de sterilizare, pH-ul
Sol. de sulfacil natriu 30%	Sulfacil natriu 300 g Natriu metabisulfat 5 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 7,0—8,0 (8 min.)
Sol. de atropină sulfat 1%	Atropină sulfat 10 g Natriu metabisulfat 1 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 3,0—4,0 (8 min.)
Sol. de zinc sulfat 0,25%	Zinc sulfat 2,5 g Natriu clorid 8,6 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 6,5 (8 min.)
Sol. de pilocarpină clorhidrat 2%	Pilocarpină clorhidrat 20,0 g Carboximetilceluloză natriu 15,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 4,8—6,0 (8 min.)
Sol. de pilocarpină clorhidrat 1%	Pilocarpină clorhidrat 10,0 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 3,5—5,5 (8 min.)
Sol. de scopolamină bromhidrat 0,25%	Scopolamină bromhidrat 2,5 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 4,5—6,5 (8 min.)
Sol. de homatropină bromhidrat 0,25%	Homatropină clorhidrat 2,5 g Metilceluloză 5,0 g Nipagin 1,0 g Apă purificată pînă la 1 l	120°C; 6,5—7,5 (8 min.)

Industria farmaceutică produce un șir de colire livrate în flacoane mici de 3—5 ml de lichid, fiind suficiente pentru un tratament de cîteva zile. Se recomandă să nu depășească un volum de 5 ml. Colirele unidoze fabricate industrial sînt condiționate în fiole de 1—2 ml care se administrează o singură dată.

Recipientele pentru picături oftalmice au forme diverse: flacoane picurătoare, fiole de sticlă, flacoane de tip antibiotic, flacoane de plastic ori în capsule mici de plastic care eliberează conținutul prin apăsare și care conțin doza necesară pentru o singură administrare.

Biodisponibilitatea colirelor depinde de structura corneei, de cele trei formații anatomice fundamentale: epiteliul lipidic de la exterior, stroma hidrofiliă intermediară și endoteliul lipoidic. Fiecare din acestea reacționează în mod specific la penetrarea prin corneea a medicamentelor. Gradul de integritate al acestor structuri poate să ducă la comportări diferite. Alterările epiteliului, stratul cel mai superficial, pot deseori să determine o modificare a disponi-

bilității normale a medicamentelor prin creșterea cantității de produs care traversează corneea, efect mai pronunțat în cazul substanțelor hidrosolubile și foarte polare.

Soluții pentru lentile de contact. Lentilele de contact care înlocuiesc uneori ochelarii se aplică direct pe partea anterioară a globului ocular. Pentru utilizarea acestora în condiții aseptice, pentru curățirea lentilelor sau a evita sau diminua gena, care poate surveni datorită contactului lentilei cu globul ocular, se pot utiliza diferite soluții.

Soluțiile antiseptice destinate păstrării lentilelor sînt constituite din soluții apoase care conțin de obicei acid boric. Soluțiile umidifiante sînt utilizate pentru a forma un film între suprafața hidrofobă a lentilelor confecționată din metilmetacrilat și filmul hidrofil al corneei și pentru curățirea lentilelor. Astfel de soluții conțin diverse săruri, agenți tensioactivi, derivați de amidon.

Suspensii oftalmice. În medicația oftalmologică se prescriu uneori suspensii apoase pentru a permite administrarea unor substanțe insolubile sau cînd se urmărește un efect prelungit.

Vehiculul trebuie să satisfacă aceleași cerințe ca și în cazul soluțiilor oftalmice, iar faza dispersată trebuie să îndeplinească o serie de caracteristici.

Mărimea particulelor este foarte importantă atît din punctul de vedere al toleranței și acțiunii, cît și din cel tehnologic. Micronizarea particulelor are loc cu ajutorul mașinilor ce lucrează pe baza cavității ultrasonore direct în vehicul. Mărimea medie a particulelor trebuie să fie de 20–30 μm . Ca agenți de stabilizare se folosesc agenți tensioactivi. Tehnica de lucru trebuie să asigure obținerea unei suspensii care să poată fi ușor omogenizată la agitare. Prepararea se face la fel în condiții aseptice, uneori cu adăugarea agenților antimicrobieni. Sedimentul suspensiilor oftalmice trebuie să se redisperseze ușor la agitare.

Soluții uleioase. Colirele uleioase se prepară folosind ca vehicul uleiul de floarea-soarelui neutralizat, admis pentru medicamente parenterale în care se dizolvă substanțe insolubile în apă, de obicei alcaloizi baze (atropină, cocaine, pilocarpină etc.). Pentru trecerea în soluție a acestora se admite adăugarea de acid oleic în cantități stoechiometrice.

Aceste preparate au o utilizare limitată, deoarece sînt nepractice și nepăcute pentru bolnav, în locul lor fiind preferate uneori unguente oftalmice,

deși comparativ cu unguentele, colirele uleioase aderă mai puțin pe mucoase și sînt transparente. Din soluțiile uleioase cedarea preparatelor este mai lentă, și deci au un efect prelungit.

Colirele uleioase au o preparare simplă, nepunîndu-se problema izotoniei sau izohidriei. Chiar contaminarea cu microorganisme este mai lentă. Se lucrează aseptice cu vehicule sterilizate în prealabil.

Unguente oftalmice. Unguentele oftalmice sînt constituite din aceleași substanțe active prescrise, de obicei, în formele lichide care se dispersează în baze de unguent.

Ele au o acțiune prelungită, deoarece rămîn mai mult timp în contact cu mucoasa oculară.

La prepararea unguentelor oftalmice se acordă o atenție deosebită selecției excipientului potrivit aplicării oculare și asigurării sterilității. Eficiența terapeutică depinde de natura substanțelor active, de modul de dispersare al acestor baze de unguent și de natura bazei de unguent.

Bazele de unguent trebuie să satisfacă o serie de condiții: să nu fie iritante, să aibă o consistență moale și să se întindă ușor la mișcarea pleoapelor, să fie sterile, conservabile și să cedeze în mod satisfăcător substanța activă.

Bazele de unguent au un rol însemnat în viteza de cedare a substanțelor active. Bunăoară, bazele de unguent emulsie de tip U/A și bazele hidrofili sînt miscibile cu lichidul lacrimal și cedează mai rapid substanțele medicamentoase decît bazele emulsie A/U și cele grase. Acestea din urmă în schimb pot asigura o mai bună stabilitate substanțelor active, în primul rînd, celor care hidrolizează în mediu apos.

Cel mai des în calitate de bază pentru unguentele oftalmice se folosește vaselina de calitate "pentru unguente oftalmice" (*Vaselinum optimum pro oculis*) sau vaselina la care se adaugă 10% lanolină. Cînd în componența unguentelor oftalmice intră substanțe insolubile sau greu solubile în apă se face dispersarea acestora într-o bază de unguent de absorbție. Mărimea particulelor nu trebuie să depășească 30 μ m.

Prepararea lor se face în condiții aseptice riguroase, folosind materii prime și utilaj sterilizat, deoarece, de obicei, nu există posibilitatea unei sterilizări finale.

În calitate de baze oftalmice pot fi utilizate și baze hidrosolubile (hidrogeluri). Au fost experimentate geluri de carboximetilceluloză natriu sau alți polimeri hidrofili. Aceste baze sînt indiferente fiziologic, iar cedarea substanțelor active este mai rapidă în comparație cu alți excipienți.

Unguentele oftalmice se condiționează în tuburi sau recipiente de metal, material plastic de 5–10 g în condiții aseptice. Tuburile sînt subțiri și au o prelungire conică care ușurează aplicarea.

Lamele. Lamelele sînt una din formele oftalmologice dozate contemporane. Ele reprezintă niște membrane solide ovoidale cu margini netede și suprafața plată sau concavă cu lungimea de 6–9 mm, lățimea 3–3,5 mm, grosimea 0,35 mm și masa medie 0,015 g, preparate pe polimeri biosolubili în care se impregnează substanțele medicamentoase pentru administrarea în sacul conjunctival. Lamelele permit a efectua tratarea în orice condiții, chiar în condiții de cîmp de luptă, de a elibera personalul medical și bolnavii de la proceduri dese.

Solubilitatea lamelelor ce conțin diferite substanțe medicamentoase este diferită și depinde de componența excipientului și se află în limitele 35–90 min.

În calitate de polimeri pentru membranele oftalmice (lamele) se folosesc soluțiile apoase ale carboximetilcelulozei natriu, alcoolului polivinilic, poli-amidacrilatului etc. Una dintre cele mai răspîndite este lamela aprobată de monografia temporară de stat 42–439–75, care prezintă copolimerul de acrilamidă (60 părți) cu vinilpirolidonă (20 părți), etilacrilat (20 părți) și în calitate de plastifiant oligoeterul – 50 (polietilenglicoldisuccinat). S-a stabilit că majoritatea timpului de contact cu suprafața conjunctivei, în comparație cu alți prolongatori, asigură polimerii poli-acrilamidei.

Procesul tehnologic de producere a lamelelor este alcătuit din cîteva etape: pregătirea substanțelor inițiale, prepararea soluțiilor polimerului și a substanțelor medicamentoase, formarea lamelelor, standardizarea (aspectul exterior, masa medie, solubilitatea, identificarea, transparența și culoarea, determinarea cantitativă a preparatului, pierderea în masă la uscare), ambalarea, sterilizarea, conservarea, determinarea pH-ului.

În reactor se încarcă copolimerul poli-acrilamidei cu etilacrilatul și poli-vinilpirolidona, se amestecă cu 96% de etanol pentru inhibarea polimerului, apoi se adaugă o parte din apă și se amestecă fiind încălzit la 50°C (încălzirea cu apă caldă, circulînd-o prin cămașă). Soluția polimerului de 16–18% obținută se răcește la 30°C, se filtrează printr-un strat de pînză a filtrului Nutsche. În alt vas se prepară soluția apoasă a substanței medicamentoase, se adaugă la soluția polimerului, se amestecă cu malaxorul timp de o oră (omogenizarea) și se centrifughează timp de 2 ore pentru a separa bulele de aer (degajarea). Membrana polimerului se obține cu ajutorul mașinii de turnat. Pe suprafața bandei metalice a transportorului (tamburului metalic) prelucrată cu etanol

și mișcată cu viteza de 0,13–0,14 m/min. se toarnă două straturi de soluție preparată, care trece prin fanta ce reglează grosimea membranei. Banda cu peliculă mai departe nimerește în dulapul de uscare (cu 5 zone de uscare: încălzirea de la 40 pînă la 48°C și răcirea pînă la 38°C), se usucă (umiditatea reziduală 10–12%) și lent se separă de la banda metalică. Pelicula se strînge pe un sul cu diametrul de 300 mm și se lasă pe 6–8 ore pentru a echilibra forțele tensiunii de deformare, se taie în cordoane din care se ștanțează lamele de dimensiuni necesare.

În curent de aer cald ($45 \pm 5^\circ\text{C}$) timp de 2–3 ore se debavurează de pe lamele.

Lamelele se ambalează în penale-dozatoare plastice cîte 30 bucăți ori în ambalaje tip blister din membrane de polivinil clorid și cositor cîte 10 bucăți. Ambalajele se aranjează în cutii de carton cîte 20–100 de bucăți și se sterilizează cu raze gama ori etilen oxid.

Lamelele sînt sterile timp de un an.

În prezent industria farmaceutică livrează lamele oftalmice cu dicaină și sulfapiridazină, pilocarpină și sulfapiridazină, natriu florenal și neomicină.

Capitolul 30

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

30.1. CARACTERISTICA FORMELOR MEDICAMENTOASE INJECTABILE. CERINȚELE FAȚĂ DE ELE

Dintre formele medicamentoase pentru aplicație parenterală fac parte soluțiile apoase și neapoase sterile, suspensiile, emulsiile și substanțele solide uscate (pulberi, mase poroase, comprimate), care sînt dizolvate în solventul corespunzător nemijlocit înainte de administrare.

Medicamentele pentru aplicație parenterală sînt preparate medicamentoase lipsite de impurități mecanice și microbiene, destinate a fi administrate printr-un procedeu care lezează țesuturile.

O altă definiție este următoarea: medicamentele parenterale sau injectabile sînt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiționate în recipiente care le garantează conservarea și sterilitatea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a țesuturilor externe.

Unguentele oftalmice se condiționează în tuburi sau recipiente de metal, material plastic de 5–10 g în condiții aseptice. Tuburile sînt subțiri și au o prelungire conică care ușurează aplicarea.

Lamele. Lamelele sînt una din formele oftalmologice dozate contemporane. Ele reprezintă niște membrane solide ovoidale cu margini netede și suprafața plată sau concavă cu lungimea de 6–9 mm, lățimea 3–3,5 mm, grosimea 0,35 mm și masa medie 0,015 g, preparate pe polimeri biosolubili în care se impregnează substanțele medicamentoase pentru administrarea în sacul conjunctival. Lamelele permit a efectua tratarea în orice condiții, chiar în condiții de cîmp de luptă, de a elibera personalul medical și bolnavii de la proceduri dese.

Solubilitatea lamelelor ce conțin diferite substanțe medicamentoase este diferită și depinde de componența excipientului și se află în limitele 35–90 min.

În calitate de polimeri pentru membranele oftalmice (lamele) se folosesc soluțiile apoase ale carboximetilcelulozei natriu, alcoolului polivinilic, poli-amidacrilatului etc. Una dintre cele mai răspîndite este lamela aprobată de monografia temporară de stat 42–439–75, care prezintă copolimerul de acrilamidă (60 părți) cu vinilpirolidonă (20 părți), etilacrilat (20 părți) și în calitate de plastifiant oligoeterul – 50 (polietilenglicoldisuccinat). S-a stabilit că majoritatea timpului de contact cu suprafața conjunctivei, în comparație cu alți prolongatori, asigură polimerii poli-acrilamidei.

Procesul tehnologic de producere a lamelelor este alcătuit din cîteva etape: pregătirea substanțelor inițiale, prepararea soluțiilor polimerului și a substanțelor medicamentoase, formarea lamelelor, standardizarea (aspectul exterior, masa medie, solubilitatea, identificarea, transparența și culoarea, determinarea cantitativă a preparatului, pierderea în masă la uscare), ambalarea, sterilizarea, conservarea, determinarea pH-ului.

În reactor se încarcă copolimerul poli-acrilamidei cu etilacrilatul și vinilpirolidona, se amestecă cu 96% de etanol pentru inhibarea polimerului, apoi se adaugă o parte din apă și se amestecă fiind încălzit la 50°C (încălzirea cu apă caldă, circulînd-o prin cămașă). Soluția polimerului de 16–18% obținută se răcește la 30°C, se filtrează printr-un strat de pînză a filtrului Nutsche. În alt vas se prepară soluția apoasă a substanței medicamentoase, se adaugă la soluția polimerului, se amestecă cu malaxorul timp de o oră (omogenizarea) și se centrifughează timp de 2 ore pentru a separa bulele de aer (degajarea). Membrana polimerului se obține cu ajutorul mașinii de turnat. Pe suprafața bandei metalice a transportorului (tamburului metalic) prelucrată cu etanol

și mișcată cu viteza de 0,13–0,14 m/min. se toarnă două straturi de soluție preparată, care trece prin fanta ce reglează grosimea membranei. Banda cu peliculă mai departe nimerește în dulapul de uscare (cu 5 zone de uscare: încălzirea de la 40 pînă la 48°C și răcirea pînă la 38°C), se usucă (umiditatea reziduală 10–12%) și lent se separă de la banda metalică. Pelicula se strînge pe un sul cu diametrul de 300 mm și se lasă pe 6–8 ore pentru a echilibra forțele tensiunii de deformare, se taie în cordoane din care se ștanțează lamele de dimensiuni necesare.

În curent de aer cald ($45 \pm 5^\circ\text{C}$) timp de 2–3 ore se debavurează de pe lamele.

Lamelele se ambalează în penale-dozatoare plastice cîte 30 bucăți ori în ambalaje tip blister din membrane de polivinil clorid și cositor cîte 10 bucăți. Ambalajele se aranjează în cutii de carton cîte 20–100 de bucăți și se sterilizează cu raze gama ori etilen oxid.

Lamelele sînt sterile timp de un an.

În prezent industria farmaceutică livrează lamele oftalmice cu dicaină și sulfapiridazină, pilocarpină și sulfapiridazină, natriu florenal și neomicină.

Capitolul 30

FORME MEDICAMENTOASE INJECTABILE

30.1. CARACTERISTICA FORMELOR MEDICAMENTOASE INJECTABILE. CERINȚELE FAȚĂ DE ELE

Dintre formele medicamentoase pentru aplicație parenterală fac parte soluțiile apoase și neapoase sterile, suspensiile, emulsiile și substanțele solide uscate (pulberi, mase poroase, comprimate), care sînt dizolvate în solventul corespunzător nemijlocit înainte de administrare.

Medicamentele pentru aplicație parenterală sînt preparate medicamentoase lipsite de impurități mecanice și microbiene, destinate a fi administrate printr-un procedeu care lezează țesuturile.

O altă definiție este următoarea: medicamentele parenterale sau injectabile sînt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiționate în recipiente care le garantează conservarea și sterilitatea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a țesuturilor externe.

Există cinci tipuri de medicamente parenterale: lichide pentru injecții, lichide pentru perfuzii, pulberi pentru soluții injectabile, comprimate pentru soluții injectabile și comprimate pentru implantat.

Lichidele injectabile sînt soluții, emulsii sau suspensii de diferite substanțe medicamentoase destinate injectării parenterale cu seringă în volum relativ mic (maximum 100 ml).

Lichidele perfuzabile sînt soluții aprotogene pe cît posibil izotonice și izohidrice destinate administrării parenterale lente cu perfuzoare în cantități de peste 100 ml.

Pulberile pentru soluții injectabile sînt produse solide pulverulente sau aglomerate în mase poroase, care prin dizolvare adecvată în cantitatea de solvent prescris dau o soluție injectabilă.

Comprimatele pentru soluții injectabile se aseamănă cu precedentele cu deosebirea că substanța medicamentoasă solidă se prepară sub formă de comprimat, care se dizolvă în momentul întrebuintării. Se mai numesc și comprimate hipodermice.

Comprimatele subcutanate sau pentru implantat sînt preparate solide de forma unor discuri, care se introduc sub piele sau țesuturi prin incizare.

Pentru preparatele medicamentoase parenterale se folosesc substanțe medicamentoase, ajutătoare și solvenți, admiși pentru aplicarea medicală.

Preparatele medicamentoase destinate parenteral trebuie să fie sterile, practic lipsite de impurități mecanice observabile, să mențină încercarea la pirogene și toxicitate în corespundere cu cerințele monografiilor farmaceutice particulare.

Medicația parenterală este un produs al sec. XX, deși administrarea prin injecție a medicamentelor a fost încercată mai înainte. Bunăoară, în sec. VIII, s-a administrat la oameni injecții intravenoase saline, injecții subcutanate cu diferite substanțe și sau practicat chiar transfuzii de sînge. Însă aceste încercări au produs numeroase accidente, datorită insuficienței cunoștințelor de fiziologie și bacteriologie.

În a doua jumătate a sec. XIX s-au făcut importante descoperiri care au impulsat cercetările. Astfel L. Pasteur studiază tehnica de sterilizare a medicamentelor injectabile, R.Kock aplică sterilizarea cu aer cald și cu vapori de apă, iar C.Chamberland inventează un filtru care reține bacteriile. În 1856, Wood în Scoția administrează o soluție de atropină sulfat cu un instrument nou, seringă pusă la punct de Pravaz. O altă contribuție esențială este apariția primelor recipiente în care se puteau păstra preparatele sterile, fiolele de sticlă. Așa în anul 1885 farmacistul din Sankt-Petersburg A.V.Peli, profesor,

pentru prima dată a propus vase de sticlă speciale — fiole, calculate pentru o unidoză a soluției sterile medicamentoase situată în fiolă.

În 1920 apar containere, care conțin mai multe doze din care se pot preleva treptat cantitățile necesare din conținut fără contaminare.

O altă descoperire notabilă este făcută de F.Siebert, care în anul 1923 pune în evidență contaminarea apei distilate cu pirogene. Avantajul principal al înfiolării este punerea la dispoziție a cantităților considerabile de soluții injectabile sterile în rezervă și dozate.

În prezent înfiolarea soluțiilor injectabile are loc la uzine farmaceutice și sortimentul producerii lor se mărește treptat.

30.2. CERINȚELE TEHNICE LA PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE

Tot complexul de producere (încăperile, utilajul tehnologic, materialul de ambalat primar, sistemul de ventilare, sistemul de transport alimentar, recepționarea materiei prime, cât și a producției finite, precum și personalul ce-l deservește) trebuie să corespundă cerințelor necesare. Pentru crearea condițiilor optime, care garantează livrarea formelor medicamentoase injectabile calitative, în ultimii ani au fost elaborate cerințe necesare pentru secțiile de prelucrare a substanțelor medicamentoase în condiții aseptice, care includ de asemenea normarea purității aerului în ele (tab. 17).

Pentru a asigura cerințele (condițiile) înaintate de clasa întâi, în săli se instalează încăperi "pure" de clasa a doua alimentate cu un torent de aer pur steril și laminar (fig. 199). În încăperile de clasa întâi se îndeplinesc cele mai riguroase (răspunzătoare) operații tehnologice: descărcarea flacoanelor sterile, dopurilor, căpăcelelor, dozarea soluțiilor sterile, fisionarea pulberilor sterile în bidoane și flacoane, astuparea flacoanelor cu dopuri, completarea filtrelor pentru sterilizare, alegerea dopurilor.

Clasele a doua și a treia se asigură din contul manipulărilor tehnologice și sanitare, ventilării sterile afluate cu filtre de recirculare a aerului, prin mărirea numărului de schimb de aer, printr-o pregătire riguroasă a încăperilor și a personalului. Clasei a doua de puritate trebuie să-i corespundă încăperile de descărcare a flacoanelor sterile, dopurilor, căpăcelelor etc., pentru uscarea și fisionarea pulberilor în bidoane și flacoane, coridorul curat, al doilea lavoar, a doua garderobă; încăperile de clasa a treia servesc pentru a spăla flacoanele, dopurile, căpăcelele, bidoanele, casetele și încărcarea lor spre sterilizare,

Normele purității încăperilor de producere a formelor medicamentoase în condiții aseptice

Clasa purității	Conținut de particule					
	mecanice în l l aer de dimensiunea, numărul			microbi în l m ³ aer, celule	număr de schimb al aerului timp de 1 h	menținere de aer în încăpere, mm Hg
	0,3 μm	4 μm și >	5 μm și >			
1	10	—	—	—	600—800	—
2	350	15	10	50	20—60	3 —4
3	3500	50	25	100	10—15	1,5—2
4	—	—	—	nu se normează		

filtrarea preliminară a soluțiilor, păstrarea pulberilor "Angro", luarea probelor la analiză, pregătirea filtrelor către filtrare, laboratorul.

În încăperile "curate" trebuie de menținut o temperatură și umiditate a aerului constante, în conformitate cu cerințele DTN. Pentru a atinge puritatea necesară a aerului după conținutul microbilor se cere utilizarea becurilor bactericide.

Intrarea și ieșirea din încăperile "curate" trebuie efectuate printr-o gură de vizitare de aer, personalul trebuie să lucreze în haine tehnologic sterile, confecționate din țesuturi cu o separare minimă a periferiilor. Completul de haine trebuie să fie alcătuit din combinezon, șlem, bahile și mănuși.

30.2. MATERII PRIME

Materiile prime folosite la formularea produselor parenterale sînt substanțe medicamentoase, vehicule și substanțe ajutătoare.

30.2.1. Substanțe medicamentoase

Majoritatea substanțelor active, folosite la prepararea medicamentelor injectabile, trebuie să îndeplinească condițiile cerute în mod obișnuit și prevăzute în farmacopee sau norme interne. Astfel de substanțe trebuie să fie cît mai pure din punct de vedere chimic și lipsite de microorganisme. Pentru anumite substanțe sînt impuse exigențe deosebite cum este cazul glucozei, pentru care se prevăd condiții speciale, care se referă la o puritate mai avansată.

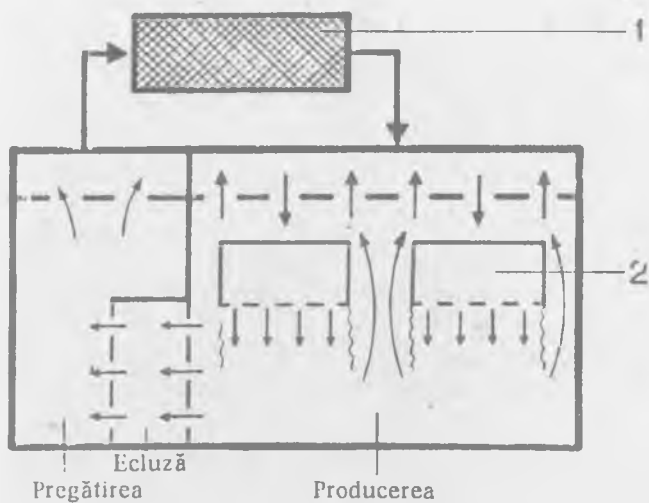
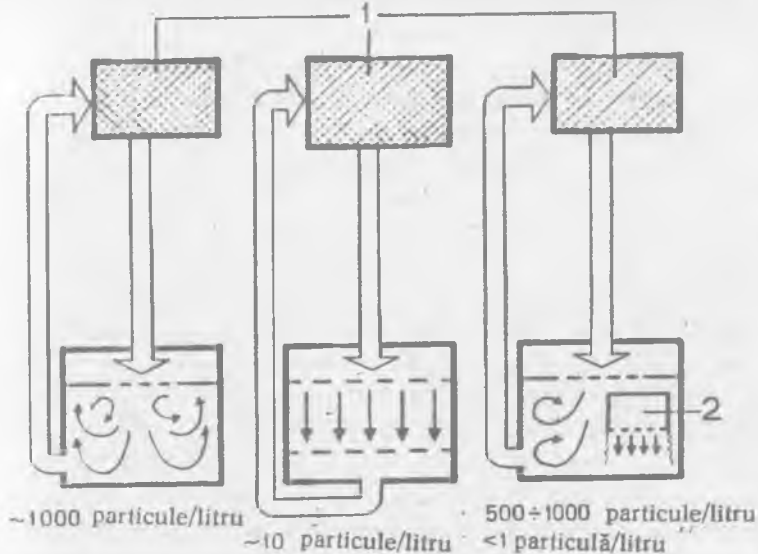


Fig. 199. Clasele purității încăperilor de producere. Compararea diferitelor principii de ventilare a încăperilor curate: instalații pentru condiționarea aerului (1) și torentului laminar (2)

La prepararea soluțiilor injectabile se utilizează diferite lichide: apă, uleiuri vegetale, solvenți organici anhidri cum sînt oleatul de etil. În componența vehiculului complex poate fi folosit alcoolul etilic, glicerolul, propilen-glicolul, polietilenoxidul 400, benzoatul de benzil, alcoolul benzilic și alți solvenți. Solvenții sau vehiculele se aleg în funcție de capacitatea de dizolvare a substanțelor active și de viteza de resorbție dorită. Cel mai mult se folosește apa, în unele cazuri solvenții hidrofili și unii solvenți pentru produse parenterale trebuie să fie bine tolerați de țesuturi, să nu producă reacții locale, să fie absorbiți și eliminați cu ușurință. De asemenea, trebuie să fie puri fără contaminanți chimici, fizici sau biologici. În sfîrșit, un vehicul pentru soluții injectabile trebuie să poată fi sterilizat prin căldură și să nu conțină produse pirogene.

Apa purificată (MF 42-2619-89) (*Aqua purificata*). Este cel mai răspîndit vehicul, deoarece este perfect suportat de organism, dizolvă multe medicamente, asigură o resorbție și o acțiune rapidă și este convenabilă din punct de vedere economic. pH-ul 5,0-7,0. Se prepară prin distilare, schimb de ioni, osmosa indirectă sau alte metode și se folosește pentru prepararea medicamentelor neinjectabile.

Puritatea microbiologică trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa potabilă (nu mai mult de 100 c/m în 1 ml) și fiind lipsită de bacteriile din familia *Enterobacteriaceae*, *Staphilococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Apa pentru injecții (MF 42-2620-89) (*Aqua pro injectionibus*). După calitate trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa purificată, trebuie să fie apirogenă, să nu conțină substanțe antimicrobiene și alte adaosuri.

Pentru substanțele medicamentoase injectabile, care se prepară în condiții aseptice și nu se supun sterilizării posterioare, se folosește apa sterilă pentru injecții.

Păstrarea: la temperatura de 5°C-10°C timp de 24 ore sau la 80°C-95°C. Determinarea sterilității conform FS XI, vol. 2, p. 187.

30.2.3. Cerințele față de soluțiile injectabile

Lipsa pirogenelor. Pirogenele sînt substanțe diferite din punct de vedere chimic care nimerind în fluxul sanguin, provoacă creșterea temperaturii corporale.

Substanțele pirogene induc un efect hipertermizant ca rezultat al unor acțiuni mai complexe. Astfel are loc o acțiune toxică asupra vaselor, o acțiune leucopeniantă (scăderea numărului de globule albe) și ridicarea temperaturii. Bolnavul are dureri de cap, amețeli, vomismente, fenomene care sînt, în general, trecătoare, dar care la anumiți pacienți în stare critică produc șocuri grave.

Pirogenele pot apărea în caz de boală sub forma produselor de descompunere proprii organismului uman (în infarct, arsuri, tumori) sau ca părți constitutive și produse de descompunere ale bacteriilor (în inflamații, boli infecțioase etc.).

Prin injectarea unor soluții injectabile care conțin pirogene se poate ajunge la accidente grave, mai ales, dacă se injectează volume mari de lichid. De aceea prezența substanțelor pirogene nu este admisă la soluții, al căror volum injectat o dată depășește 10 ml.

Pirogenele cele mai active sînt componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative. Sînt lipopolizaharide care în cantități de micrograme produc febră și frisoane. Alte pirogene provin de la bacterii grampozitive, fungi sau chiar viruși. În urma descompunerii microorganismelor, trec în soluțiile apoase, de unde sînt foarte greu de înlăturat datorită stabilității la temperaturi ridicate, a stabilității chimice relativ mari și a faptului că trec prin filtrele bacteriene obișnuite. În afara pirogenelor de proveniență bacteriană unele substanțe de sinteză produc același efect. Astfel, unii stabilizatori ai maselor plastice, cum sînt compuși organici ai staniului, pot fi considerați pirogene, deoarece au efect hipertermizant. Astfel de substanțe se pot găsi sau în materialele din care sînt confecționate flacoanele, sau în pungile pentru condiționarea perfuziilor.

Obținerea unor medicamente parenterale apirogene este posibilă, dacă se folosesc materii prime lipsite de pirogene și se lucrează riguros pe tot parcursul procesului de preparare în așa fel, încît să se evite formarea pirogenelor și includerea lor în preparate finite.

Îndepărtarea pirogenelor incluse eventual în soluții parenterale este o operație foarte dificilă și nesigură.

Remediile medicamentoase pentru aplicarea parenterală trebuie să fie sterile, să corespundă cerințelor față de toxicitate în conformitate cu monografiile particulare. Soluțiile injectabile pot fi izotonice, izohidrice și izoionice în corespundere cu cerințele monografiilor corespunzătoare.

30.2.2. Vehicule

La prepararea soluțiilor injectabile se utilizează diferite lichide: apă, uleiuri vegetale, solvenți organici anhidri cum sînt oleatul de etil. În componența vehiculului complex poate fi folosit alcoolul etilic, glicerolul, propilenglicolul, polietilenoxidul 400, benzoatul de benzil, alcoolul benzilic și alți solvenți. Solvenții sau vehiculele se aleg în funcție de capacitatea de dizolvare a substanțelor active și de viteza de resorbție dorită. Cel mai mult se folosește apa, în unele cazuri solvenții hidrofilii și unii solvenți pentru produse parenterale trebuie să fie bine tolerați de țesuturi, să nu producă reacții locale, să fie absorbiți și eliminați cu ușurință. De asemenea, trebuie să fie puri fără contaminanți chimici, fizici sau biologici. În sfîrșit, un vehicul pentru soluții injectabile trebuie să poată fi sterilizat prin căldură și să nu conțină produse pirogene.

Apa purificată (MF 42-2619-89) (*Aqua purificata*). Este cel mai răspîndit vehicul, deoarece este perfect suportat de organism, dizolvă multe medicamente, asigură o resorbție și o acțiune rapidă și este convenabilă din punct de vedere economic. pH-ul 5,0-7,0. Se prepară prin distilare, schimb de ioni, osmosa indirectă sau alte metode și se folosește pentru prepararea medicamentelor neinjectabile.

Puritatea microbiologică trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa potabilă (nu mai mult de 100 c/m în 1 ml) și fiind lipsită de bacteriile din familia *Enterobacteriaceae*, *Staphilococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Apa pentru injecții (MF 42-2620-89) (*Aqua pro injectionibus*). După calitate trebuie să corespundă cerințelor înaintate față de apa purificată, trebuie să fie apyrogenă, să nu conțină substanțe antimicrobiene și alte adaosuri.

Pentru substanțele medicamentoase injectabile, care se prepară în condiții aseptice și nu se supun sterilizării posterioare, se folosește apa sterilă pentru injecții.

Păstrarea: la temperatura de 5°C-10°C timp de 24 ore sau la 80°C-95°C. Determinarea sterilității conform FS XI, vol. 2, p. 187.

30.2.3. Cerințele față de soluțiile injectabile

Lipsa pirogenelor. Pirogenele sînt substanțe diferite din punct de vedere chimic care, nimerind în fluxul sanguin, provoacă creșterea temperaturii corporale.

Substanțele pirogene induc un efect hipertermizant ca rezultat al unor acțiuni mai complexe. Astfel are loc o acțiune toxică asupra vaselor, o acțiune leucopeniantă (scăderea numărului de globule albe) și ridicarea temperaturii. Bolnavul are dureri de cap, amețeli, vomismente, fenomene care sînt, în general, trecătoare, dar care la anumiți pacienți în stare critică produc șocuri grave.

Pirogenele pot apărea în caz de boală sub forma produselor de descompunere proprii organismului uman (în infarct, arsuri, tumori) sau ca părți constitutive și produse de descompunere ale bacteriilor (în inflamații, boli infecțioase etc.).

Prin injectarea unor soluții injectabile care conțin pirogene se poate ajunge la accidente grave, mai ales, dacă se injectează volume mari de lichid. De aceea prezența substanțelor pirogene nu este admisă la soluții, al căror volum injectat o dată depășește 10 ml.

Pirogenele cele mai active sînt componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative. Sînt lipopolizaharide care în cantități de micrograme produc febră și frisoane. Alte pirogene provin de la bacterii grampozitive, fungi sau chiar viruși. În urma descompunerii microorganismelor, trec în soluțiile apoase, de unde sînt foarte greu de înlăturat datorită stabilității la temperaturi ridicate, a stabilității chimice relativ mari și a faptului că trec prin filtrele bacteriene obișnuite. În afara pirogenelor de proveniență bacteriană unele substanțe de sinteză produc același efect. Astfel, unii stabilizatori ai maselor plastice, cum sînt compuși organici ai staniului, pot fi considerați pirogene, deoarece au efect hipertermizant. Astfel de substanțe se pot găsi sau în materialele din care sînt confecționate flacoanele, sau în pungile pentru condiționarea perfuziilor.

Obținerea unor medicamente parenterale apirogene este posibilă, dacă se folosesc materii prime lipsite de pirogene și se lucrează riguros pe tot parcursul procesului de preparare în așa fel, încît să se evite formarea pirogenelor și includerea lor în preparate finite.

Îndepărtarea pirogenelor incluse eventual în soluții parenterale este o operație foarte dificilă și nesigură.

Remediile medicamentoase pentru aplicarea parenterală trebuie să fie sterile, să corespundă cerințelor față de toxicitate în conformitate cu monografiile particulare. Soluțiile injectabile pot fi izotonice, izohidrice și izoionice în corespundere cu cerințele monografiilor corespunzătoare.

Solvenții neapoși sînt aleși în dependență de capacitatea de dizolvare, polaritate, densitate, vîscozitate, stabilitate și acțiune fiziologică. Ei reprezintă vehicule utilizate, cînd substanțele active se dizolvă numai în ulei și nu se poate obține o soluție apoasă sau cînd se urmărește o viteză de acțiune moderată. Nu se administrează decît intramuscular. De fapt, chiar sub formă de injecții intramusculare pot apărea inconveniente datorită absorbției incomplete, cînd se produc flegmoane.

Injectarea subcutanată produce iritații locale, iar cea intravenoasă poate duce la embolii pulmonare. Excepție fac unele emulsii de tipul U/A, care se administrează intravenos în volume apreciabile.

Uleiurile vegetale constituie vehiculul pentru preparate parenterale cu acțiune prelungită. Suspensiile uleioase sînt preparate parenterale lichide cu acțiunea cea mai lentă.

Uleiurile se sterilizează la etuvă la 180–200°C timp de 0,5–1 oră în mod obligatoriu. Deși microorganismele nu găsesc condiții prielnice de dezvoltare în mediu uleios, în soluțiile injectabile se adaugă substanțe antiseptice.

În practică se pot utiliza majoritatea uleiurilor alimentare: de floarea-soarelui, măsline, migdale, arahide, semințe de bumbac, soia etc. Uleiul de floarea-soarelui trebuie neutralizat astfel ca indicele de aciditate să fie de cel mult 0,25.

Uleiurile vegetale prezintă dezavantajul că se autooxidează sau rîncezesc cînd nu mai pot fi folosite pentru scopuri farmaceutice.

Etil oleatul. Se utilizează în locul uleiurilor vegetale, deoarece este un produs bine definit, cu proprietăți constante, cu o capacitate mai mare de dizolvare decît a uleiurilor și cu o vîscozitate mai mică. Soluțiile administrate intramuscular difuzează rapid în țesuturi. Se întîlnesc la prepararea soluțiilor injectabile cu vitamina A, hormoni cum sînt progesterona sau monobenzoatul de estradiol.

Glicerolul în amestec cu apa mărește capacitatea de dizolvare a ei. Este tolerată în injecții intramusculare în amestecuri cu apa în proporții de pînă la 30%. Se folosește mai rar și anume la prepararea soluțiilor injectabile cu glicozide.

Propilenglicolul. Este miscibil cu apa, dar nu se amestecă cu uleiurile. Are o capacitate de dizolvare mai mare decît a glicerolului, asigurînd și o bună stabilitate unor substanțe care în apă suferă descompuneri hidrolitice. Poate fi sterilizat prin căldură.

Deoarece are efect iritant, caustic, se administrează în amestec cu apa în volume mici de 1–3 ml. Dizolvă alcaloizii bază, barbituricele, vitaminele A și D, digoxina, cloramfenicolul. Se aplică la prepararea soluțiilor injectabile de fenobarbital în amestec cu o parte egală de apă.

Polietilenglicolii. Se utilizează produsele lichide cu greutate moleculară 200–600 pentru medicamente care hidrolizează în apă. De obicei, se folosește în amestec cu apă și etanol. Poate fi sterilizat la autoclavă.

Alcoolul etilic se folosește în amestec cu apa mai ales pentru glicozidele din digitală: pentru lantozid C 10%, pentru digitoxină 40–50%, iar pentru digoxină 70%. Soluțiile injectabile sînt mai dureroase, produc dilatarea vaselor cutanate și iritarea țesuturilor. Se administrează volume limitate, 1–2 ml, deoarece alcoolul are o acțiune farmacologică proprie.

Alcoolul benzilic. Se prezintă sub forma unui lichid mobil și este miscibil cu apa, cît și cu uleiurile vegetale; mărește coeficientul de dizolvare a unor substanțe afit în apă, cît și în ulei. Alcoolul benzilic asigură o mai bună stabilitate, este antiseptic și în același timp are acțiune anestezică de suprafață.

Benzil benzoatul. Prezintă un lichid uleios cu miros slab aromat și gust acut. Benzil benzoatul se amestecă ușor cu uleiurile grase, glicerolul. În benzil benzoat se dizolvă multe preparate greu sau complet insolubile în solvenți obișnuiți (amida acidului linolic, teturamul). După amestecarea acestor preparate în benzil benzoatul, prin respectarea unor reguli anumite, mai ales cu uleiurile grase, soluțiile își păstrează stabilitatea lor. Benzil benzoatul în prezent se folosește ca solvent compus la prepararea unor preparate injectabile. Benzil benzoatul se păstrează în ambalaj bine închis, ferit de lumină.

Dimetilsulfoxidul (DMSO). În condiții obișnuite reprezintă un lichid incolor, cu miros slab specific, care amintește mirosul usturoiului și gust ast-ringent. DMSO se amestecă în orice proporție cu apa, temperatura astfel se ridică simțitor.

DMSO se caracterizează printr-o solubilitate extraordinară; în el ușor se dizolvă diferite preparate: penicilina, levomicetina, norsulfazolul, butadionul, acidul salicilic, furazolidona, furagina, hidroclortizonul, diferiți coloranți pigmenți și gaze. În soluțiile DMSO-ului de obicei se schimbă stabilitatea preparatului și proprietățile lui absorbtive. Posedînd singur o proprietate penetrantă ridicată, DMSO accelerează brusc absorbția prin pielea intactă și mucoasa multor substanțe medicamentoase. Astfel deseori se schimbă nu numai farmacocinetica, dar poate avea loc și potențarea preparatului. DMSO singur are o acțiune biologică diversă asupra organismului. Întrebuințarea

DMSO în forme medicamentoase cere un experiment biofarmaceutic detaliat. Se păstrează într-un ambalaj închis etanș, ferit de razele directe ale soarelui, la temperatura camerei.

30.2.5. Fiolele

Fiolele (*ampulae*), denumire dată datorită formei acestora, sînt recipiente de sticlă care pot fi sudate la flacără.

Fiolele au forme variabile și sînt prevăzute cu o prelungire efilată, care permite umplerea și golirea. Fiolele obișnuite au o formă cilindrică, o capacitate între 1 și 50 ml și conțin o singură doză de medicament.

În fiole se păstrează în condiții sterile doza de medicament în stare de soluție, de suspensie, de emulsie sau în stare solidă.

În același scop sînt utilizate flacoane mici de sticlă, prevăzute cu dop de cauciuc și cu o garnitură metalică aplicată la exterior care asigură etanșeitatea. Acestea, utilizate frecvent pentru înfiolarea antibioticelor, enzimelor, plamei sanguine etc., sînt denumite obișnuit tot fiole și pot conține o singură doză sau adesea (antibioticele) mai multe doze de medicament.

Este recomandabil ca sticla pentru fiole să fie incoloră, deoarece sticlele colorate sînt, de obicei, mai alcaline. Folosirea fiolelor colorate în scopul protejării medicamentelor de acțiunea luminii nu este întru totul avantajoasă, deoarece toate fiolele cu soluții injectabile sînt păstrate în cutii, deci practic la întuneric. În plus, în recipiente incolore se poate observa mai bine aspectul lichidului. Însă în cazuri necesare se folosește sticla colorată (cerebrolizina).

Forma fiolelor este prezentată în fig. 200 și reglementată de DIN 64-2-485-85.

În tab. 18 sînt date dimensiunile principale ale fiolelor.

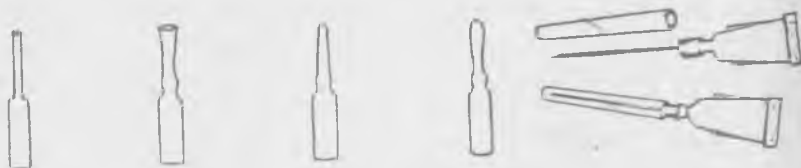


Fig. 200. Tipul fiolelor

Dimensiunile principale ale fiolelor (volumul, ml; dimensiunile, mm)

Nominal	Factologic	Diametrul exterior al tijei	Înălțimea	Diametrul exterior al tijei	Înălțimea
1	1,15—1,45	9,0—10,5	20—24	2—3	75—85
2	2,25—2,7	10,5—12,0	27—33	2—3	75—85
5	5,5—6,6	13,5—15,0	43—51	3—4,5	85—95
10	11,0—13,5	15—17	68—78	3—4,5	85—95
20	21,0—25,0	19—21	80—90	4—5,5	85—95
50	52—61	25—27	120—130	6—8	95—105

După cum se vede din tab. 18 fiolele au capacitate nominală de 1, 2, 5, 10, 20 și 50 ml. Această capacitate nominală se referă la volumul de lichid care va fi administrat. De fapt, volumul real depășește această capacitate, deoarece în fiole se introduce un surplus de lichid pentru a compensa pierderile survenite la administrare.

Fiolele sînt considerate recipiente cele mai potrivite pentru condiționarea lichidelor injectabile de volum redus. Conținutul are o stabilitate satisfăcătoare, dacă sticla este de bună calitate și aerul de deasupra soluției este înlocuit cu azot sau alt gaz inert.

Sticla este materialul preferat pentru fabricarea fiolelor și flacoanelor necesare producției de preparate parenterale.

În principal, sticla este constituită din bioxid de siliciu, alături de care se găsesc cantități valabile de alți oxizi (natriu, kaliu, magneziu, calciu, aluminu, fier). Rețeaua de bază este formată dintr-un tetraedru. Oxidul de bor posedă calitatea de a intra în alcătuirea acestei structuri, spre deosebire de ceilalți oxizi care sînt legați foarte slab, fiind prezenți în interstițiile rețelei. Acest lucru permite oxizilor să migreze și să treacă în soluție mai ales în timpul sterilizării termice, ceea ce atrage după sine mărirea pH-ului soluției. Se poate ajunge chiar la cedarea unor componente sub formă de fragmente mici insolubile dislocate din masa vitroasă.

Inconveniente amintite pot fi evitate sau reduse la minimum prin alegerea unei sticle de compoziție corespunzătoare.

Sticla cu rezistență chimică ridicată, care nu cedează ionii soluțiilor apoase, este sticla care conține oxid de bor. Aceasta este așa-numita sticlă neutră sau sticlă de borosilicat.

Sticla și proprietățile ei. Sticla "produs anorganic de fuziune care prin răcire devine rigid fără a cristaliza" conține componentele principale: oxizi formatori de sticlă: oxizi vitrifianti SiO_2 , B_2O_3 , oxizi fondați: Na_2O , K_2O , cu rol de a micșora punctul topirii al SiO_2 de la 1713°C la valori inferioare ușor de realizat industrial și oxizi stabilizanți: CaO , MgO , BaO , Al_2O_3 care-i măresc rezistența chimică, mecanică și termică.

În tab. 19 este indicată compoziția chimică a diferitelor mărci de sticlă folosite pe larg în industrie, reglementate de standardul departamental industrial DIN 65-2-78-72.

Schimbînd raportul oxizilor bivalenți CaO și MgO (păstrînd suma lor totală), s-a ușurat puțin procesul de producere a sticlei. Cît privește marca NS-3, deoarece conține o cantitate mai însemnată de B_2O_3 (6%) și mai mică de oxizi stabilizanți, este una din cele mai stabile sticle pentru confecționarea fiolelor din punct de vedere chimic.

În afară de felurile indigene de sticlă pentru fiole (SN-sticlă neutră și AB-1 anborică), în tabel sînt incluse pentru a compara felurile unor sticle străine și sortul Pyrex - greu fuzibil (conține mult siliciu oxid) și care chimic este mult mai stabil din cauza conținutului însemnat de bor (11,7%). Din această pricină ultima este și acidă. În tabel este indicată și marca HT (chimic și termic stabilă). Din tuburile acestei mărci se confecționează seringile.

Recipientele de sticlă utilizate în scop farmaceutic, flacoanele și fiolele sînt confecționate din sticlă de borosilicat cu rezistență hidrolitică mare sau din sticlă neutră incoloră sau colorată cu suprafața interioară tratată.

Sticla de borosilicat de uz farmaceutic se folosește la condiționarea ambalajelor de uz farmaceutic sau medical care se încadrează în clasele I și II de stabilitate față de apă.

Sticla neutră de uz farmaceutic se folosește pentru fabricarea ambalajelor necesare condiționării produselor antibiotice și se încadrează în clasa III de stabilitate față de apă. Sticla calcosodică incoloră de uz farmaceutic este folosită la fabricarea fiolelor și flacoanelor farmaceutice, al căror conținut nu este sensibil la acțiunea radiațiilor spectrului vizibil.

Sticla neutră colorată de uz farmaceutic, în special în brun SNS-1, este utilizată la fabricarea ambalajelor destinate produselor medicamentoase alterabile la lumină.

Sticlele din clasa I sînt considerate sticle neutre cu o rezistență hidrolitică mare datorită compoziției sale chimice. Sticlele din clasa II au o rezistență

Compoziția chimică a diferitelor feluri de sticlă (% de masă)

Marca sticlei	Conținutul oxizilor, %									
	Si O ₂ ± 0,50	Al ₂ O ₃ ± 0,20	B ₂ O ₃ ± 0,25	CaO + MgO ± 0,30	BaO ± 0,20	Na ₂ O ± 0,25	K ₂ O ± 0,20	Li ₂ O ± 0,20	F ₂ O ₃ ± 0,2	MnO ₂ ± 0,5
NS-1	73,00	4,50	4,00	8,00	—	8,50	2,00	—	—	—
NS-2	73,00	3,50	2,50	8,00	—	11,00	2,00	—	—	—
NS-2A	73,00	3,00	2,50	8,00	—	11,00	2,00	—	—	—
NS-3	72,20	4,50	6,00	6,90	—	8,10	1,70	—	—	—
SNS-1	67,00	4,10	5,20	6,30	—	7,50	2,00	—	2,90	5,00
Ceho-Slovacă	75,31	2,00	7,40	1,38	3,71	6,40	0,70	—	—	—
AB-1	73,00	3,10	—	9,50	—	13,50	1,00	—	—	—
Americiană neutră	74,50	5,10	9,40	1,20	2,40	—	0,90	6,20	—	—
Pyrex	80,50	5,50	11,70	0,40	—	4,40	—	—	—	—
ChT	74,00	5,00	8,00	1,20	4,00	5,00	2,80	—	—	—
SO	73,50	1,50	—	9,50	—	15,50	—	—	—	—

hidrolitică destul de mare, datorită tratării suprafețelor, iar sticlele din clasa III o rezistență hidrolitică medie.

Natura fizico-chimică a componentelor sticlelor, dimensiunile lor, sarcina, polarizabilitatea, nivelul de ecranare a nucleelor, natura și tăria legăturilor chimice constituie aspecte majore privind calitatea sticlelor.

Suprafața sticlei, ale cărei proprietăți mecanice, optice și electrice sînt influențate de temperatură, umiditate, de diferiți agenți chimici, de absorbție, de gaze sau vapori de apă, este dependentă de compoziția chimică a sticlei și larg analizată în tratate, manuale și monografii de specialitate.

Proprietățile fizico-chimice ale suprafețelor sticlei prezintă o importanță majoră în condiționarea medicamentelor, mai ales a structurii sticlei.

În ceea ce urmează ne vom limita la acțiunea apei, a acizilor, a soluțiilor alcaline și a sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă destinate uzului farmaceutic.

30.2.6.1. Proprietățile mecanice

Rezistența mecanică a suprafeței sticlei este influențată de temperatură, umiditate, diferiți agenți chimici, de absorbția de gaze sau vapori și este în strînsă dependență de compoziția chimică a sticlei, respectiv de natura și tăria legăturilor chimice.

Rezistența mecanică a sticlei este diminuată sub acțiunea umidității, combinată cu încălzirea care produce apariția a numeroase fisuri. Rezistența sticlei la imersie în apă este mai scăzută la pH ridicat.

Adsorbția gazelor la suprafața sticlei determină o dezalcalinizare a acesteia, relaxează legăturile interatomice și coboară modulul de torsiune, stratul superficial deteriorându-se. Calitățile mecanice ale sticlei pot fi îmbunătățite în urma unui tratament termochimic, care constă într-un șoc termic clasic, urmat de un tratament cu o soluție sau un lichid protector organic, bunăoară siliconii.

30.2.6.2. Proprietăți optice

Indicele de refracție și de reflexie al sticlei variază o dată cu temperatura, densitatea și compoziția sa chimică. Interferometric s-a arătat că la suprafața sticlei coexistă trei straturi cu structură grosieră, una mijlocie cu microrugozități de 10 Å și una foarte fină. Gradul de strălucire a sticlei este în dependență de rugozitățile suprafeței; la o sticlă foarte strălucitoare, rugozitățile variază între 75–62 Å, iar pentru suprafețe opace între 150–138 Å.

Sticlele care prezintă tensiuni interne datorită anizotropiei rețelelor prezintă fenomenul de dublă refracție.

Proprietățile optice ale sticlelor pot fi îmbunătățite prin depunerea unor pelicule de SiO_2 , TiO_2 , MgF_2 , CaF_2 ; așa, de exemplu, aceste pelicule cu indici de refracție inferiori sticlei micșorează sensibil coeficientul de reflexie a luminii pe suprafața sticlei de la 4–5% la 0,3–0,7%.

Proprietăți electrice. Prezența ionilor metalelor alcaline, în special cei de Na^+ liberi sau dizolvați în apa absorbită la suprafața sticlei, explică proprietățile ei electrice. Conductibilitatea ridicată la suprafața sticlei se datorește stratului superficial format de hidrosilicați. Înlocuirea SiO_2 cu B_2O_3 și oxizi de fier sau tratarea suprafeței sticlei cu reactivi hidrofugi micșorează conductibilitatea electrică ca urmare a micșorării adezivității apei la suprafață. Dezalcalinizarea sticlei de la suprafață este însoțită de o micșorare a conductibilității electrice.

Rezistența superficială a sticlei este dependentă de natura chimică a ei, adică de conținutul în oxizi, ea fiind maximă în cazul oxizilor alcalino-pământoși, B_2O_3 și F_2O_3 . Pentru o stare higrometrică dată conductibilitatea crește o dată cu temperatura ca urmare a creșterii vitezei de difuziune a ionilor alcalino-pământoși migrați către suprafață.

Formarea unor filtre protectoare la suprafața sticlei influențează proprietățile ei conductoare.

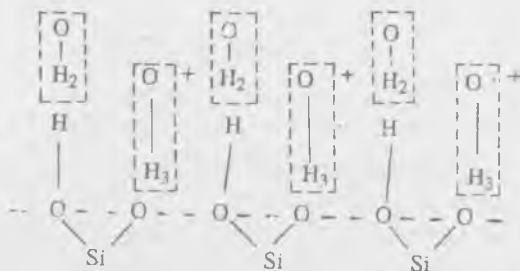
30.2.6.3. Proprietăți fizico-chimice ale suprafeței sticlei

Cunoașterea comportării sticlei față de gaze, vapori, lichide și substanțe solide prezintă o importanță deosebită în cadrul condiționării medicamentelor.

Adsorbția gazelor. Adsorbția vaporilor de apă și a gazelor la suprafața sticlei poate fi explicată cu ajutorul teoriei screening-ului, după care ionii de hidrogen (H^+) din mediul înconjurător pătrund în norul electric al ionilor de oxigen de la suprafața sticlei; acest fenomen este însoțit de o rearanjare a ionilor în constituția sticlei, astfel încât ionii mai polarizabili se așază la suprafață, iar cei mai puțin polarizabili, mai în interior. Ionii de la suprafață au un screening insuficient, ceea ce duce la apariția unei tensiuni superficiale. Astfel suprafețele proaspete ale sticlei (fig. 201), fiind supraîncărcate negativ din cauza anionilor ușor deformabili localizați la suprafața ei, devin nestabile.

Spre deosebire de adsorbția apei explicată printr-un mecanism chimic, adsorbția gazelor este de natură fizică, este o fiziosorbție dependentă de temperatură, presiune și natura gazului.

Adsorbția umidității. Suprafața proaspătă a sticlei, deosebit de activă, în prezența apei "se dizolvă parțial", cedînd alcalinitatea din stratul superficial. Ca urmare, stratul de ioni de oxigen de pe suprafață este înlocuit de un strat de ioni de hidroxil. Schematic, suprafața unei astfel de sticle se poate prezenta în felul următor:



Sticla cu suprafața modificată prin adsorbție se numește "sticlă de hidrogen". Conform teoriei lui Weyl adsorbția apei la suprafața sticlei se explică astfel:

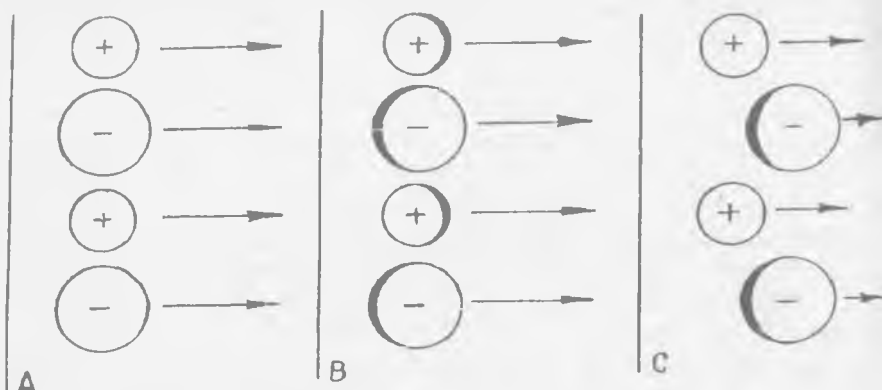


Fig. 201. Schema formării unei suprafețe noi la sticlă

protonii apei tind să pătrundă în norul electronic al ionilor de oxigen de la suprafața sticlei și anume, al ionilor de oxigen mai ușor polarizabili, deci cei legați în rețea de cationi cu câmp electronic mai slab. Acești cationi sînt reprezentați de ionii metalelor alcaline.

Acțiunea apei se datorește structurii sale tridimensionale. Ionul H^+ este legat de doi ioni O, iar ionul O^{2-} este ecranat de patru protoni, ceea ce are ca rezultat reactivitatea apei, fie ca agent electrophil, fie nucleofil, datorită disocierii ei în H^+ și HO^- . Reacția care are loc poate fi comparată cu o reacție acidobazică, apa fiind considerată drept acid prin ionii H^+ puși în libertate, iar sticla drept bază, prin cationii metalelor alcaline și alcaline pămîntoase. Dacă protonul a reușit să pătrundă în norul electronic al oxigenului, acesta va fi puternic polarizat și slăbește legătura lui cu cationul din sticlă, fapt ce duce la eliberarea cationului din rețea și combinarea lui cu ionii hidroxili din apă, care formează hidroxilul respectiv:



Película de apă devine astfel o soluție alcalină care este higroscopică și, adsorbînd umiditatea din atmosferă, se îngroașă.

Pe de altă parte, rețeaua de SiO_2 , în care ionii metalici au fost înlocuiți cu ionii de hidrogen, se transformă parțial într-un gel de SiO_2 care formează o peliculă pe suprafața sticlei. Soluția alcalină este mult mai agresivă decît apa pură și poate dizolva gelul de siliciu formînd hidrosilicați alcalini, conform reacției:



Aceștia, la rândul lor, pot cristaliza în anumite condiții depunând pe suprafața sticlei straturi neuniforme de cruste. Dacă cantitatea de apă ce ajunge la suprafața sticlei este limitată, atacul chimic nu progresează repede, în schimb suprafața sticlei se alterează, își pierde luciul inițial, se pătează și pe alocuri devine mată.

În cazul în care sticla este în contact cu o cantitate mare de apă, ionii alcalini se depărtează de suprafața sticlei și nu pot forma soluții alcaline concentrate. Ca urmare pelicula de gel SiO_2 ce se formează nu numai că nu se dizolvă, dar, din contra, protejează sticla, împiedicând continuarea atacului chimic. Cercetări efectuate pe sticla de silice au arătat că apa chimic sorbită la suprafața gelului este legată sub formă de gaze. În cazul hidratării și deshidratării gelului de silice se observă prezența a patru forme: a) grupări hidroxil superficiale cu hidrogen nelegat, b) apa sub formă monomeră cu hidrogen legat de hidroxilii superficiali, c) grupări hidroxil cu hidrogen legat de molecule de apă, d) îngrămădiri de molecule de apă formînd o rețea legată prin atomi de hidrogen.

Structura superficială a sticlei hidratate a fost stabilită cu ajutorul spectroscopiei IR și este reprezentată în felul următor:



Acest strat chimiosorbit permite o adsorbție suplimentară fizică a vaporilor de apă la suprafața sticlei.

În cazul în care sticla este încălzită la 400°C , se produce o modificare a naturii locurilor de adsorbție, oxigenul neputînd fixa hidrogenul apei în cazul unei rehidratări pentru că păstrează legături $-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-$ mai stabile, deci mai puțin reactive, apa putînd fi adsorbită numai la nivelul legăturilor $-\text{Si}-\text{OH}$, unde se formează aglomerări.

Umiditatea adsorbită din atmosferă formează pe suprafața sticlei pelicule de grosimi variabile.

Studiind adsorbția apei pe pulbere de sticlă, Koranyi a observat că gelul de la suprafața sticlei adsoarbe apa și se umflă, fenomen care are loc cu viteză foarte mare la început și din ce în ce mai lent în timp, stabilizîndu-se după

15 min., cînd stratul de umiditate ajunge la 400Å. Adsorbția vaporilor de apă la suprafața sticlelor de borosilicat de plumb și a sticlelor sodocalcice este foarte mică, de numai 1% dintr-un strat molecular la temperaturi cuprinse între 0°C și o presiune de 10^{-6} tori.

Adsorbția apei la suprafața sticlelor de silicați implică existența a cel puțin două tipuri de centre de adsorbție; unul ar fi format din grupe hidroxilate libere care nu adsorb apa și altele legate prin punți de hidrogen care adsorb apa. Un alt centru de adsorbție este format din atomi de siliciu sau oxigen prin care se realizează adsorbția apei în cazul unei suprafețe deshidratate.

Adsorbția soluțiilor anorganice sau organice. Ionii de natriu din structura sticlei pot substitui ionii monovalenți ca cei de Li^+ , Tl^+ , Ag^+ . Sticla poate fixa și ioni bivalenți și trivalenți ca cei ai Fe^{3+} .

În contact cu suprafața sticlei soluțiile organice pot fi adsorbite și pot modifica gradul ei de umectare. Astfel alcoolul, avînd o tensiune superficială inferioară, umectează bine suprafața sticlei, fiind adsorbit la suprafață în urma reacției cu grupele $-\text{Si}-\text{OH}$ de la suprafață, cu elementele de apă.

Amestecurile de apă și acid acetic formează prin chimiosorbție sau fiziosorbție la suprafața sticlelor un film omogen, modificîndu-se și tensiunea superficială.

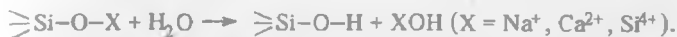
Radicalii unor substanțe organice cu structură mai complexă pot fi adsorbiți la suprafața sticlei; în cazul în care molecula conține și grupări hidrofile, stratul monomolecular ce acoperă sticla izolează suprafața acesteia de acțiunea apei.

30.2.6.4. Acțiunea apei asupra recipientelor de sticlă de uz farmaceutic

Deși sticla este considerată practic insolubilă, în contact cu atmosfera adsoarbe o cantitate de umiditate la suprafață, și se "dizolvă" parțial cedînd alcalinitate în stratul superficial, denumit și "sticlă hidrogenată", care poate adsorbi o cantitate de apă sau gaze.

Apa acționează diferit asupra sticlelor, în funcție de compoziția lor chimică. Cîmpul electrostatic al cationilor în sticle obișnuite crește de la sodiu la calciu și siliciu. Prin pătrunderea protonului, norul electronic al oxigenului devine puternic polarizat, iar legătura oxigenului cu cationul din sticlă slăbește, prin urmare ionul Na^+ cu cel mai mic cîmp electrostatic se poate desprinde mai ușor din rețea, urmat de Ca^{2+} și de siliciu, formînd cu ionii OH^- ai

apei, hidroxidul respectiv conform reacției:



Fenomenul de solubilizare a ionilor sticlei se explică și prin formarea unei tensiuni în interiorul zonei încălzite cu ioni de hidrogen cu raza inferioară ionilor pe care-i substituie progresiv.

Primul strat monomolecular de apă adsorbit pe sticlă este puternic legat și se formează într-un mediu cu umiditate relativă de 30–50% la 20°C. Pelicula de apă, astfel adsorbită nu este inertă față de sticlă; ea constituie locul unui intens schimb ionic la interfața lichid–sticlă, în dependență de grosimea și de reînnoirea ei. În cazul în care cantitatea de apă ajunsă la suprafața sticlei este limitată, atacul nu progresează repede și suprafața se alterează. La reînnoirea stratului de apă, deși procesul de difuziune și schimb ionic continuă prin extracția ionilor din straturi mai profunde, migrarea lor (ionilor) la suprafața sticlei este încetinită.

Dacă apa cu care sticla vine în contact nu este reînnoită, aceste procese duc la formarea unei concentrații mari de hidroxizi, soluția devine alcalină și manifestă asupra sticlei o acțiune mai agresivă, comparativ cu apa, putând dizolva stratul de bioxid de silice format la suprafața sticlei.

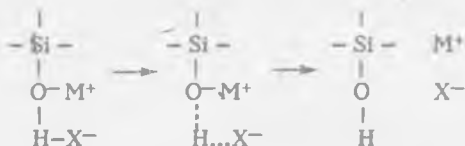
Cedarea alcalinității pe stratul superficial al recipientelor de sticlă, sub acțiunea apei, este influențată de temperatură și de timp. Astfel cedarea alcalinității la o creștere cu 10°C, respectiv 20°C, a temperaturii este însoțită de o creștere cu 50%, respectiv cu 100% a alcalinității. Un contact al sticlei cu apa la 123°C corespunde cu 9 ore la 95°C, 2,5 zile la 75°C, 5 săptămâni la 50°C și un an la 30°C.

Deoarece cedarea alcalinității în funcție de temperatură este în strinsă legătură cu umiditatea, e necesar ca recipientelor farmaceutice, destinate condiționării soluțiilor medicamentoase, să li se aplice șocuri termice umede.

Cedarea alcalinității din stratul superficial al recipientelor de sticlă crește o dată cu timpul.

30.2.6.5. Acțiunea acizilor asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acțiune al acizilor asupra suprafeței sticlei este analog cu cel al acțiunii apei. După Weyl prin acțiunea ionilor de hidrogen ai acizilor mai puțin ecranați și ionii alcalino-pământoși ai sticlei, care acționează ca o bază, formează acid silicic, care trece în gelul de silice protector, conform reacției:

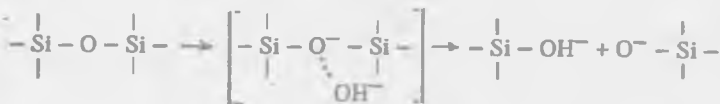


Acidul clorhidric dizolvă selectiv B_2O_3 și Na_2O_3 din sticlele silico-boro-sodice, rămânând doar SiO_2 , din care cauză sticla devine poroasă.

Comportarea sticlelor cu SiO_2 față de acizi este utilizată în practică la mărirea rezistenței chimice; după tratare cu acizi și formarea peliculei de silice, aceasta este stabilizată prin încălzirea sticlei la cca 400°C .

30.2.6.6. Acțiunea soluțiilor alcaline asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acțiune a soluțiilor alcaline asupra stratului superficial al sticlelor este diferit de cel al apei și al acizilor; are loc o hidroliză a stratului superficial, dar nu se formează pelicula protectoare de gel de silice. Reacția are loc în felul următor:



Acțiunea soluțiilor alcaline asupra sticlei are loc printr-un atac nucleofil, când ionul hidroxil acționează asupra atomilor de siliciu; în urma unui proces de difuziune, un ion metalic din soluție trece în sticlă unde neutralizează sarcina negativă a sticlei. Atacul electrofil al soluțiilor alcaline se explică prin relația dintre ionul H_3O^+ și ionii de oxigen de la suprafața sticlei, când se formează ionii hidroxili în soluție, care pot acționa din nou, printr-un atac nucleofil, asupra sticlei.

Soluțiile alcaline acționează și asupra oxizilor modificatori de rețea ca Al_2O_3 , care este solubilizat și formează hidroxidul de aluminiu care în exces de soluții alcaline formează AlO_2^- sau $[\text{Al}(\text{OH})_4]^-$.

Produșii formați au rol protector împotriva unui nou atac alcalin asupra sticlei.

Acțiunea soluțiilor alcaline asupra recipientelor de sticlă este influențată de natura lor chimică, compoziția sticlei, temperatură, timp, pH, prezența

altor ioni, agitație etc. La o creștere a temperaturii cu 10°C , respectiv 50°C , pierderea în greutate a sticlei sub acțiunea NaOH se dublează, respectiv crește de 20–80 ori față de acțiunea soluțiilor alcaline la temperatura ordinară.

Rezistența chimică a sticlei scade mult în cazul soluțiilor cu $\text{pH} \geq 10$, datorită hidrolizei stratului superficial fără formarea unei pelicule protectoare de gel silice.

Prezența unor cationi sau anioni influențează în mod pozitiv sau negativ acțiunea soluțiilor alcaline asupra sticlei; ei sînt adsorbiți la suprafața gelului de silice și pot manifesta o acțiune protectoare (Pb^{2+} , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+}) împiedicînd un nou atac al soluțiilor asupra stratului superficial sau o acțiune distructivă.

Rol protector manifestă și anionii: fosfat, citrat datorită formării precipitațiilor cu cationii existenți în soluție și la suprafața sticlei.

În funcție de rezistența descrescătoare a sticlelor la acțiunea soluțiilor alcaline, principalele tipuri de sticle au fost clasificate în ordinea: aluminați, borați, silicați și fosfați.

30.2.6.7. Acțiunea soluțiilor sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă

Soluțiile sărurilor neutre manifestă o acțiune corosivă mai limitată asupra stratului superficial al sticlei; efectul soluțiilor saline este influențat de: natura ionilor sărji, pH și prezența catalitică sau inhibitoare a unor substanțe prezente eventual în soluție. Viteza corosivă a sărurilor crește o dată cu creșterea spre alcalin a pH-ului soluției, cînd are loc formarea unor microprecipitate.

Soluțiile hipertone ale sărurilor cu pH neutru manifestă o acțiune corosivă inferioară sărurilor cu pH alcalin. Soluțiile sărurilor neutre care conțin ioni ai metalelor grele, în concentrații foarte mici, produc o deshidratare a peliculei protectoare a gelului de silice, împiedicînd astfel difuzia ionilor de natriu.

30.2.6.8. Capacitatea flacoanelor farmaceutice de sticlă asupra stabilității chimice

Volumul soluțiilor introduse în recipiente influențează gradul lor de alterare, factorul suprafață/volum avînd un rol important. Deoarece suprafața internă a recipientului depinde de forma lui geometrică, în alegerea flacoa-

nelor necesare condiționării medicamentelor se urmărește reducerea la maximum a suprafeței interne.

În concluzie se poate afirma că cedarea alcalinității de către straturile superficiale ale recipientului de sticlă, care afectează stabilitatea și efectul terapeutic al medicamentelor condiționate, este influența de timp și creșterea temperaturii, presiunii, alcalinității și capacitatea recipientelor.

30.2.6.9. Interacțiuni medicamente – sticlă

În funcție de calitatea și natura sticlei fenomenele cele mai frecvente întâlnite în cadrul interacțiunilor SM-SA, care pot afecta stabilitatea și calitatea medicamentelor sînt următoarele:

- fenomene de schimburi consecutive ca urmare a extracției de către preparatul medicamentos, a unor adjuvanți ai sticlei sau schimburilor între ionii sticlei și SM;

- fenomene de adsorbție;

- fenomene de modificare a structurii sticlei ca urmare a acțiunii substanțelor medicamentoase alcaline asupra sticlei sau după dizolvarea carbonatului de calciu, format eventual în contact cu unele soluții.

Fenomene de adsorbție a medicamentelor. Adsorbția substanțelor medicamentoase de către materialul vitros (sticla) este mai rar întâlnită.

Soluțiile medicamentoase diluate, conținînd estrogeni, păstrate în recipiente deschise sau neetanșate, tratate termic cu soluții de detergenți, produc așa-zisul fenomen de "creepage", caz particular al fenomenului de adsorbție.

Fenomene de degradare a sticlei. Substanțele alcaline atacă sticla și produc ruperea legăturii $-Si-O-$; fenomenul este însoțit, așa cum s-a arătat, de formarea unei pelicule foarte fragile care se fărîmîțează ușor în paiete fine insolubile de 30–120 μm formate mai ales din silice, care trec în preparatul medicamentos sub formă de depozit și pot fi observate prin iluminarea laterală pe fond negru analogic cu pelicula formată prin dizolvarea $CaCO_3$, obținută prin atacul sticlei de ionii CO_3^{2-} . Din această cauză este preferată utilizarea sticlei mai rezistentă (stabile) după tratamentul termic la flacără, în detrimentul celor cu caracteristici de neutralitate superioare.

Fenomene de schimb. În cazul utilizării sticlelor farmaceutice colorate unele soluții medicamentoase pot extrage compuși ai fierului sau manganului utilizat pentru colorarea sticlelor. Ionii de fier (II) și mangan (II) trecuți în

soluție pot cataliza oxidarea acidului ascorbic și chiar a adrenalinei în cazul celor de fier. În cazul utilizării sticlelor sodocalcice, chiar tratate cu SiO_2 soluțiile apoase acționează hidrolitic asupra silicaților de natriu și de calciu, eliberând ioni de Na^+ și Ca^{2+} , care migrează din interiorul masei sticlei, unde sînt relativ slab legați, către suprafață cu tendința de a trece în soluție, fiind înlocuiți cu ioni de H^+ și H_3O^+ (vezi p. 581). Ioni de Na^+ și Ca^{2+} utilizați induc o creștere a pH-ului (alcalinității) soluției care poate acționa nefavorabil asupra unor SM instabile în mediu alcalin. Menționăm astfel:

- precipitarea bazelor slabe din sărurile lor (alcaloizi, amine); stabilitatea alcaloizilor, de exemplu, este maximă în jur de pH 3–4;
- colorarea în brun a soluțiilor de glucoză ca urmare a reacției Maillard;
- saponificarea eterilor și lactonelor;
- racemizarea compușilor optic activi;
- degradarea vitaminei B_2 , a adrenalinei, fizostigminei, soluțiilor de morfină, streptomicinei etc.

Reacțiile de schimb sînt influențate nu numai de natura sticlei și a substanței medicamentoase conținute, dar și de temperatură; astfel partea inferioară a fiolelor și flacoanelor supuse mai mult supraîncălzirilor sînt mai predispușe reacțiilor de schimb.

30.2.6.10. Determinarea indicilor principali ai calității sticlei

Apreciind calitatea sticlei pentru fiole, se determină mai întîi stabilitatea ei chimică, termică, rezistența la alcalii, apă etc.

Stabilitatea chimică. Testele cu care se face identificarea tipurilor de sticlă sînt bazate pe cercetarea apei pusă în contact cu recipientele întregi.

Fiolele alese se spală bine cu apă fierbinte, se clătesc de două ori cu apă purificată, se umplu cu apă purificată proaspătă (pH 5,0–7,0) pînă la volumul nominal și se sudează. Autoclavarea fiolelor se face timp de 30 min. la presiunea 2 atm., apoi după răcirea lor se determină cu ajutorul pH-metrului prezența ionilor, extrași din fiole, față de pH-ul apei inițiale. Schimbul de pH nu trebuie să fie mai mare de 4,5 pentru fiolele de marca AB–1, nu mai mare de 1,3 pentru NS–1, 2,0 pentru NS–2, 0,9 pentru NS–3 și 1,2 pentru SNS.

O altă metodă simplă este cea cu fenolftaleină (propusă de D.I.Popov și B.A.Kliacikina). Fiolele se umplu cu soluția apoasă a indicatorului (o picătură de soluție 1% alcoolică de fenolftaleină la 2 ml de apă), se sudează și se

Mărima suprafeței sticlei, care revine la 1 ml de lichid, în dependență de volumul nominal al fiolei

Volumul fiolei nominal, ml	Suprafața interioară totală a sticlei în fiole, cm ²	Mărima suprafeței sticlei la 1 ml de lichid, cm ²
1	10,6	10,6
10	48,0	3,2
50	80,5	1,6

separă în trei părți: o parte de fiole se sterilizează 30 min. la 100°C, alta – 20 min. la 120°C și a treia se lasă martor. În fiolele confecționate din sticlă chimic rezistentă (NS-1) nu apare culoarea roșie nici prin autoclavare. Dacă această culoare a apărut după autoclavare, fiolele se consideră mai puțin rezistente (NS-2). Colorarea în ambele cazuri de sterilizare vorbește de o stabilitate chimică redusă a fiolelor (AB-1); fiolele în cazul dat pot fi utilizate numai pentru înfiolarea soluțiilor uleioase.

Determinând stabilitatea chimică a fiolelor, trebuie de ținut cont de suprafața specifică a lor, deci a raportului dintre suprafața interioară a fiolelor față de volumul lichidului aflat în ele (tab. 20).

Din tabel rezultă că cu cât fiolele sînt mai mici, cu atît mai mare este raportul dintre suprafața internă a fiolei față de volumul lichidului aflat în ea. Deci, stabilitatea chimică a sticlei fiolelor date trebuie să fie mai mare.

Rezistența la alcalii. Metoda se bazează pe acțiunea asupra probelor de sticlă cu suprafața 0,10–0,15 dm² a amestecurilor de volume egale 0,5 M soluție de natriu carbonat și 0,1 M soluție natriu hidroxid la fierbere timp de 3 ore. Înainte și după testul acțiunii compușilor alcalini probele se spală minuțios, se usucă la temperatura 140°C pînă la masa constantă și se cîntăresc.

Alcalinitatea sticlei X (mg/dm²) se calculează din formula:

$$X = \frac{m - m_1}{S},$$

unde m – masa probei pînă la testare, mg; m₁ – masa probei după acțiunea alcaliilor, mg; S – suprafața probei, dm².

Se efectuează trei analize și după valoarea mediei aritmetice se determină clasa alcalinității.

Rezistența la apă. Se pregătesc trei probe din 300 g de sticlă mărunțită pînă la 0,315 mm cu masa de cîte 11,0 g, se degresează cu etanol și acetonă,

Clasa alcalinității	Mărimea medie aritmetică a alcalinității, mg/dm ²
1	pînă la 75
2	de la 75 la 175
3	peste 175

se usucă la 140°C. Trei probe exacte cîte 10,0 g se introduc în baloane conice cu volumul de 250 ml apă distilată proaspăt fiartă cu pH-ul adus la cel inițial (5,5). În alte două baloane martor se toarnă numai apă purificată proaspăt fiartă. Baloanele se închid și se autoclavează 30 min. la temperatura 121°C (0,10–

0,11 mPa). Apoi ele se răcesc, se adaugă cîte două picături de roșu de metil și se titrează cu 0,02 mol/dm³ soluție de acid clorhidric pînă la schimbul culorii soluției din galben în oranj.

Rezistența la apă X (ml/g) la temperatura 121°C se calculează după formula:

$$X = \frac{V_1 - V_2}{m},$$

unde V_1 – volumul soluției de acid clorhidric, care a mers la titrarea soluției cercetate, ml; V_2 – volumul mediu al soluției de acid clorhidric, cheltuit la titrarea fiecărei din două probe martor, ml; m – masa probei de sticlă, g.

Se efectuează trei analize și după media aritmetică se determină clasa rezistenței la apă.

Stabilitatea termică. Cincizeci de fiole fixate în casetă se mențin la temperatura 18°C 30 min., apoi se introduc într-un dulap de uscare pe un timp nu mai puțin de 15 min. la temperatura indicată în STAS. Caseta se scoate din dulap repede în timp de 5 sec., se cufundă în apă la temperatura $20 \pm 1^\circ\text{C}$ și se mențin nu mai puțin de 1 min. Stabile termic trebuie să fie nu mai puțin de 98% din fiole. Fiolele din sticlă NS–3 trebuie să rămînă întregi și să suporte decăderile de temperatură, egale cu 160°C, NS–1 – 130°C; SNS–1 – 150°C și AB–1 – 110°C. Dacă rezultatele sînt insuficiente, proba trebuie repetată pe o cantitate dublă de fiole și rezultatul obținut se consideră definitiv.

Fuzibilitatea sticlei. Sticla fiolelor trebuie să fie destul de fuzibilă pentru ca tija să se sudeze ușor în flacără. Fuzibilitatea se determină practic, deoarece normele încă nu sînt elaborate.

Transparența și culoarea sticlei. Aceste calități ale sticlei permit a observa în soluția injectabilă impuritățile mecanice (perişori, aşchii de sticlă, rupturi de material filtrant) de asemenea și semne de descompunere a soluțiilor (tulburare, formarea precipitatelor, schimbarea culorii solventului etc.).

Clasa rezistenței la apă	Cantitatea de soluție 0,02 M acid clorhidric cheltuit la titrare, ml/g
1	Pînă la 0,10
2	De la 0,10 pînă la 0,85
3	De la 0,85 pînă la 1,50

Notă. 1 ml 0,02 M soluție de acid clorhidric este echivalent 0,62 mg natriu oxid.

Diferența razelor Δ (nm) se calculează din formula:

$$\Delta = \frac{\lambda \varphi}{180} = 3\varphi,$$

unde λ – filtru de lumină (540 nm); φ – unghiul de schimb al limbului analizorului, grade.

Diferența cursului (ei), față de 1 cm de cale a razei în sticlă, Δ^1 mln⁻¹, se calculează după formula:

$$\Delta^1 = \frac{\Delta}{l},$$

unde l – lungimea cursei razei în sticla cu tensiuni, cm.

Nu se permite tensiunea remanentă, care conține diferența cursei specifice Δ^1 nu mai mare de 8 mln⁻¹.

30.2.6.12. Protecția față de lumină

Aceste proprietăți se cercetează cu ajutorul metodei de trecere a luminii în regiunea spectrului de la 290 pînă la 450 nm cu un interval de 20 nm. Din partea cilindrică a fiolei se taie un specimen, se șterge și se introduce paralel în crăpătura spectrofotometrului SFD-2. Procentul maximal de transparență a luminii trebuie să alcătuiască 35 la grosimea peretelui de la 0,4 pînă la 0,5 mm; 30% – de la 0,5 la 0,6 mm; 27% – de la 0,6 la 0,7 mm; 25% – de la 0,7 la 0,8 mm; și 20% – de la 0,8 la 0,9 mm. Limitele permise arată că penru o protecție depînă a luminii este necesar de a aranja fiolele în cutii de carton, mai bine de culoare neagră sau roșie.

30.2.7. Fabricarea tuburilor de sticlă pentru producerea fiolelor

Sticla poate fi prelucrată prin diferite metode: presare, laminare, turnare în forme, suflare etc. Ea se întinde în tuburi, ațe, se sudează și se prelucrează mecanic. Procesul confecționării tuburilor de sticlă, care se folosesc la fabricarea fiolelor, este alcătuit din două stadii:

- a) pregătirea șarjei;
- b) obținerea amestecului și formarea tuburilor de sticlă.

Ca materie primă pentru pregătirea șarjei servesc materialele principale – diferiți oxizi ai metalelor și substanțe auxiliare – de limpezire (sodă, natriu sulfit, kaliu carbonat etc.).

Componența șarjei la 100 kg de amestec de sticlă pentru marca NS-1, kg: nisip 73,0; lut 5,0; cretă 12,5; dolomită 1,6; sulfați 1,1; sodă 12,9; kaliu carbonat 2,9; acid boric 5,3; sare de bucătărie 1,0; silică 1,3.

Șaja se pregătește în felul următor: ingredientele necesare se amestecă minuțios între ele, amestecul obținut se cerne prin sită. Apoi masa se amestecă cu sticlă strivită (fărîmată) care se ia cca 30% și se toarnă în baia cuptorului cu acțiune continuă pentru obținerea amestecului de sticlă lichid. Fierbînd sticla, bunăoară, NS-1, se menține regimul de căldură următor: temperatura zonei de lucru $1360 \pm 10^\circ\text{C}$; temperatura masei de sticlă pe jgheab $1260 \pm 10^\circ\text{C}$; temperatura bulbului $930 \pm 10^\circ\text{C}$.

Din masa sticlei lichide se întind tuburi de sticlă. Metodele cele mai răspîndite de întindere a tuburilor sînt cele orizontale și verticale.

Metoda orizontală de întindere a tuburilor de sticlă este răspîndită mai pe larg în industrie. În fig. 202 este prezentată schematic mașina pentru întinderea tuburilor de sticlă. Amestecul de sticlă (10, 13) din alimentatorul (9) cuptorului se scurge pe ajutorajul (11) aranjat înclinat ce se rotește sub un unghi de 10° , fixat pe axul principal (8) care se rotește cu ajutorul motorului electric (7). În ajutoraj prin furtunul elastic (6) se suflă aer pentru întinderea tubului. Fișia amestecului de sticlă (10, 13), curgînd pe ajutoraj, formează așa-numitul bulb, care mai apoi se întinde în tub pe conveierul cu role (14). Cu scopul excluderii răcirii bruște a tubului în zona de la cuptor pînă la mașina de ștoluit se instalează o carcasă de protecție. Pe un sector mic înaintea mașinii de ștoluit tubul este suflat cu aer.

Mașina se aranjează la distanța de 25–30 m de la cuptorul de topit. Ea reprezintă două perechi de role ale unui lanț continuu, între care se rostogolește tubul de sticlă. Distanța dintre rolele lanțului se regulează în depen-

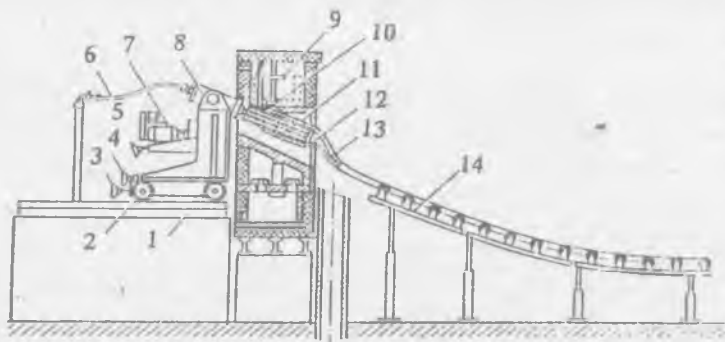


Fig. 202. Mașina pentru întinderea orizontală a tuburilor de sticlă: 1 – corp; 2 – roți pentru mișcarea mașinii pe șine; 3, 4, 5 – reglatori; 6 – furtun elastic pentru suflarea aerului în interiorul tubului ce se întinde; 7 – motor electric pentru rotația axului; 8 – ax principal; 9 – alimentatorul cuptorului; 10, 13 – fișii de amestec de sticlă, care curg din alimentatorul cuptorului pe ajutorajul ceramic; 11 – ajutoraj ceramic rotitor; 12 – rolele bandei rulante

dență de diametrul tubului ce se întinde. În partea finală a mașinii de ștoluit se află mecanismul de tăiat. El poate fi în forma unui disc rotitor, care are mișcare de du-te-vino ori în forma unei pîrghii oscilante cu un carborund fixat la capăt. Cînd pîrghia se mișcă în jurul unui ax, carborundul în poziția superioară se udă cu apă; în partea inferioară carborundul se atinge pe un sector îngust cu tubul fierbinte (150°C), ca rezultat apare un "atac termic" și tubul se taie. Partea tăiată a tubului nimereste pe un transportor special, apoi în receptor.

Grosimea pereților și diametrul tubului se regulează prin schimbarea cantității amestecului de sticlă alimentată pe ajutoraj, schimbînd mărimea presiunii aerului și viteza de întindere. Prin metoda întinderii orizontale viteza medie de întindere este de $60\text{--}180\text{ m/min.}$, diametrul tubului fiind de $2\text{--}70\text{ mm}$. Randamentul mașinii – $0,5\text{--}0,7\text{ t}$ tub de sticlă pe oră.

30.2.7.1. Pregătirea tuburilor pentru fabricarea fiolelor

De obicei, fabricarea fiolelor se face prin două procedee – prin turnare sau prin tragere. Fiolele obținute prin turnare au dimensiuni exacte, identice la exterior, dar grosimea pereților mai puțin uniformă. Sînt mai rezistente și de aceea fiolele și recipientele mari se obțin prin turnare. Fiolele fabricate prin tragere au pereți mai subțiri și mai uniformi.

Caracteristica tuburilor de sticlă

Numărul grupe	Dimensiunile tuburilor, mm		Volumul nominal al fiolelor, ml
	diametrul exterior	grosimea pereților	
1	9 —10,5	0,4—0,6	1
2	10,5—12,0	0,4—0,6	2
3	13,5—15,0	0,4—0,7	5
4	15,0—17,0	0,5—0,7	10
5	19,0—21,0	0,5—0,8	20
6	21,0—23,0	0,6—0,8	25
7	25,0—27,0	0,6—0,8	50

Ca materie primă pentru fabricarea fiolelor servesc tuburi de sticlă de lungimea 1500 ± 50 mm. Tuburile trebuie să fie omogene (lipsite de bule de aer și impurități), de formă circulară la tăietură (cerc, dar nu elips) și diametru uniform pe toată lungimea.

Pregătirea tuburilor pentru fabricarea fiolelor constă din patru operații: calibrarea, spălarea, uscarea și ambalarea preliminară. Spălarea și uscarea pot fi unificate în ansamblu.

30.2.7.2. Calibrarea tuburilor

Pentru fiolele unei serii este necesar de folosit tuburi de același diametru, cu grosimea pereților egală, pentru ca toate fiolele seriei date să fie cu același volum. Cu acest scop tuburile sînt calibrate, adică se sortează după diametrul exterior. De exactitatea calibrării tuburilor depind standardul fiolelor fabricate din el și, o dată cu aceasta, mecanizarea și automatizarea procesului înfiolării. Tuburile se calibrează în următoarele grupe (tab. 21).

Calibrarea tuburilor se face cu ajutorul mașinii construite de N.A.Filipin. Mașina este prezentată schematic în fig. 203.

Tuburile de sticlă (8) se rostogolesc pe ghidaj (1) pînă la limitator (6), de unde cu ajutorul dispozitivului de apucare (clește) (5) treptat avansează spre calibre (3). Dacă diametrul tubului este mai mare decît deschizătura calibrului, atunci la următoarea mișcare tubul va fi ridicat cu cleștele în sus la următorul calibru ș. a. m. d. Dispozitivele de apucare sînt fixate pe o placă generală (4), care cu ajutorul dispozitivului de acționare (7) efectuează mișcarea "în formă de opt" în direcția aranjării calibrelor, ce asigură trecerea tuburilor de sticlă

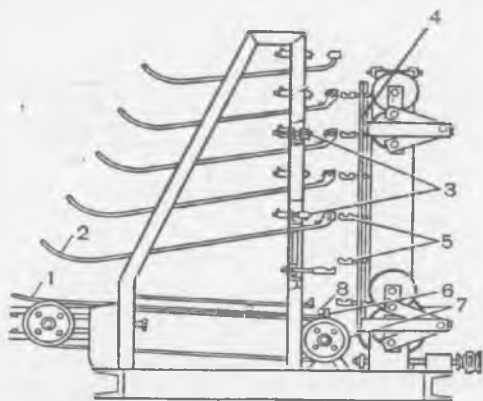


Fig. 203. Schema instalației pentru calibrarea tuburilor după diametrul exterior. Lămurire în text

de pe un calibru pe altul. Tuburile, diametrul cărora corespunde dimensiunilor calibrului, pe ghidajul înclinat se rostogolesc în acumulator (2), de unde se îndreaptă spre spălare. Tuburile de sticlă se calibrează pe diametrul exterior cu exactitatea de 0,3–0,5 mm în două locuri (puncte) aflate la 700 mm unul de altul.

30.2.7.2. Spălarea tuburilor

Spălarea tuburilor de sticlă de impurități mecanice în mare măsură ușurează spălarea posterioară a fiolelor și, deci, asigură puritatea soluțiilor înfiolate. Spălarea are loc prin metoda "camerei" sau cu ajutorul ultrasunetului.

Metoda "camerei" este cea mai răspândită metodă de spălare a tuburilor de sticlă. Uzina de utilaj tehnologic din Mariupol livrează în serie o instalație de spălare și uscare a tuburilor în cameră de tipul 129 (fig. 204).

Lucrul în instalație se efectuează în modul următor. 250–300 kg de tuburi de sticlă se încarcă în container în poziție verticală și el se derulează în interiorul camerei cu ajutorul pneumocilindrului. Ușile camerei se etanșează și se conectează sistemul dirijării automate a regimului spălării. Camera se umple cu apă sau soluție de spălare. Lichidul se încălzește pînă la fierbere. După înmuiere se introduc vapori sau aer comprimat printr-un tub perforat (barbotor). Barbotarea mărește eficacitatea spălării din contul creării torenților turbulenți și a efectelor cavităției. Apoi lichidul din cameră se varsă, iar prin duș se toarnă apă demineralizată sub presiune. Cu ajutorul pneumocilindrului injectoarele dușului se schimbă în plan orizontal, asigurînd o clătire intensă și uniformă pe tot cuprinsul camerei. Pentru uscare în interiorul camerei se suflă aer filtrat fierbinte.

În dependență de diametrul tuburilor și gradul lor de impurificare, regimul de lucru se alege empiric. De exemplu, tuburile pentru fiolele mici se spală astfel: înmuierea cu apă potabilă la temperatura de 60°C timp de o oră, barbotarea – 40 min., spălarea sub duș cu apă demineralizată sub presiune timp de 30–60 min., uscarea cu aer filtrat fierbinte la temperatura de 60°C –

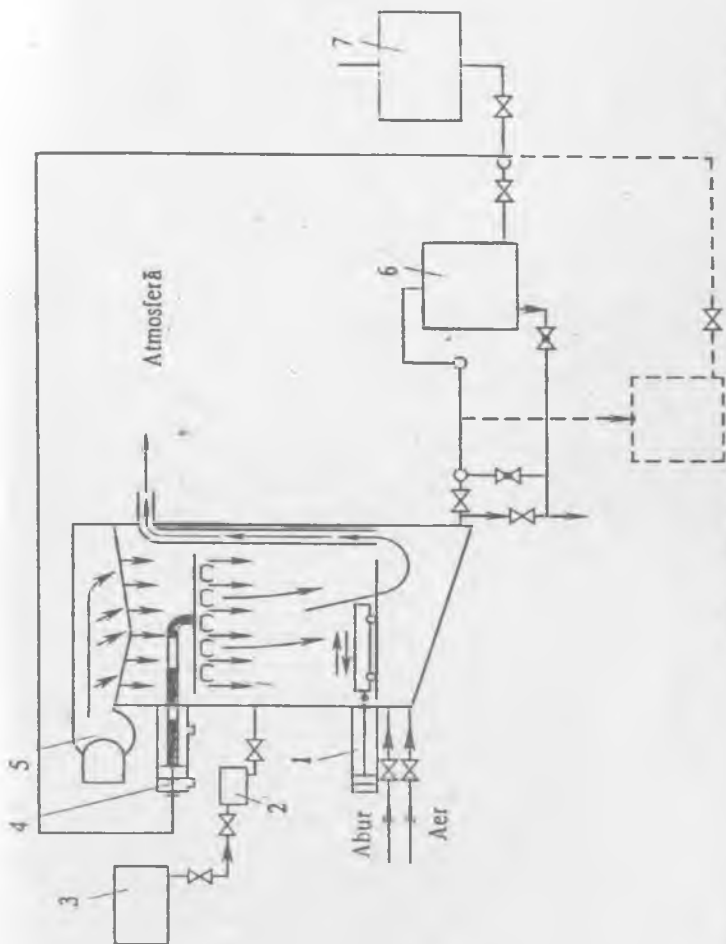


Fig. 204. Schema instalației pentru spălarea și uscarea tuburilor de sticlă: 1 – cilindru pneumatic de mișcare a cârurilor; 2 – vas de dozare; 3 – vas pentru apă cu soluția de spălare; 4 – cilindru pneumatic de mișcare a instalației de ploie (duș); 5 – ventilator; 6 – colectorul apei utilizate la spălarea tuburilor; 7 – colectorul apei regenerare demineralizate

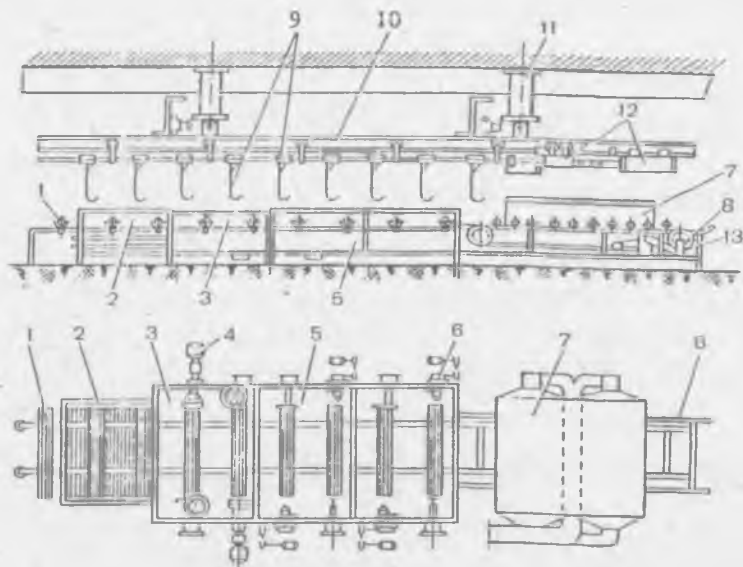


Fig. 205. Schema liniei de spălare a tuburilor pe parcurs: 1 – teigheaua încărcării; 2 – baia pentru fierberea tuburilor; 3 – baie de spălare a tuburilor în toront turbulent; 4 – mecanismul de acționare a elicei cu navă; 5 – baie de spălare în șuvoi a tuburilor; 6 – mecanismul de transportare a pulverizatorului de spălare în șuvoi; 7 – tunelul pentru uscarea tuburilor; 8 – teigheaua descărcării; 9 – apucătorul cu cîrlige al tuburilor; 10 – sistemul de transportare a tuburilor "pas cu pas"; 11 – cilindri pneumatici ai sistemului de transport vertical; 12 – cilindri pneumatici ai sistemului de transport longitudinal; 13 – mecanismul de acționare a bandei rulante a tunelului uscării tuburilor

15–30 min. Spălarea tuburilor pentru fiole mari: spălarea sub duș cu apă potabilă la temperatura de 40°C timp de 15 min., înmuierea cu apă demineralizată și barbotarea cu vapori acuti – 20 min., spălarea sub duș la presiunea 392266 N/m^2 cu apă demineralizată la temperatura de 40°C – 15 min., uscarea cu aer filtrat fierbinte la 60°C – 15 min.

Linia în flux de spălare a tuburilor a asociației de producere "Okteabri" din Sankt-Petersburg asigură spălarea automată în multe stadii (fig. 205). Tuburile se alimentează pe masa de încărcare în poziție orizontală, cu ajutorul transportorului cu cîrlige de apucare se trece consecutiv de la o poziție la alta. La începutul spălării tuburile se înmoaie în baia cu apă fierbinte. Apoi se transferă în baia spălării turbulente, care se creează cu niște elice instalate la capetele tuburilor. Următoarea baie este rezervată pentru spălarea în șuvoi. Cu acest scop un dispozitiv special pune pulverizatorul în inișcare de serpentină

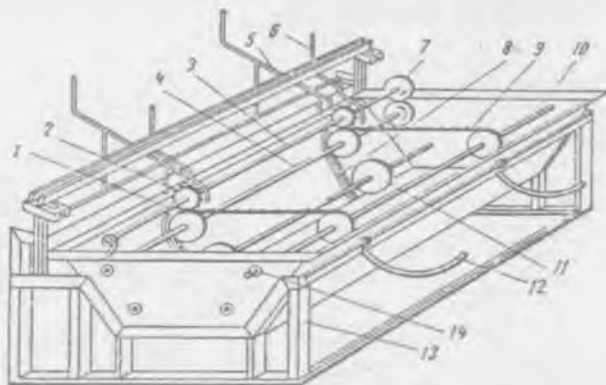


Fig. 206. Schema instalației de spălare a tuburilor de sticlă cu ultrasunet. Lămurire în text

de la centru spre periferie. Șuvoiul de apă cu temperatura de 60–70°C și presiunea 6 kg/cm² treptat efectuează spălarea uniformă din ambele părți ale tuburilor. Tuburile se usucă într-un tunel cu aer filtrat, încălzit pînă la 75–80°C.

Metoda ultrasonoră. Una din instalațiile propuse de I.E.Elipiner (fig. 206) reprezintă o baie orizontală, montată pe un suport (13) și are următoarele ansamble: alimentator (5, 6), transportor cu lanț (9), dispozitiv în formă de ploaie (14) și acumulatorul tuburilor de sticlă spălate (12). Reglarea alimentării tuburilor pe roțile de lanț (2) ale axului condus (3) se efectuează cu ajutorul ghidajelor superior (6) și inferior (5) ale alimentatorului. Axul condus este unit cu axul conducător (4) cu două roți dințate (7). Roțile de lanț alimentatoare pot fi schimbate și se montează în dependență de diametrul tuburilor de sticlă. În pereții colaterali ai băii sînt montați trei arbori imobili (10), pe care se rotesc liber cîte două role (11). Pe axul conducător sînt instalate două stelețe (1), cu ajutorul cărora se efectuează lucrul transportorului.

În fundul băii sînt montate patru convertoare cu magnitostricție tip PMP–2,5. Colateral și pe fundul băii sînt instalate ghidaje (8) pentru reglarea intervalului la mișcarea tuburilor de sticlă. În partea laterală a băii la ieșire este instalat un dispozitiv de ploaie (duș). În baie se menține constant nivelul apei de 400 mm. Tuburile spălate se îndreaptă în acumulator (12), unde se leagă în fascicule (snopi).

Spălarea are loc în felul următor. După calibrare tuburile de sticlă se aranjează pe jgheabul inferior al alimentatorului, de unde se rostogolesc cîte

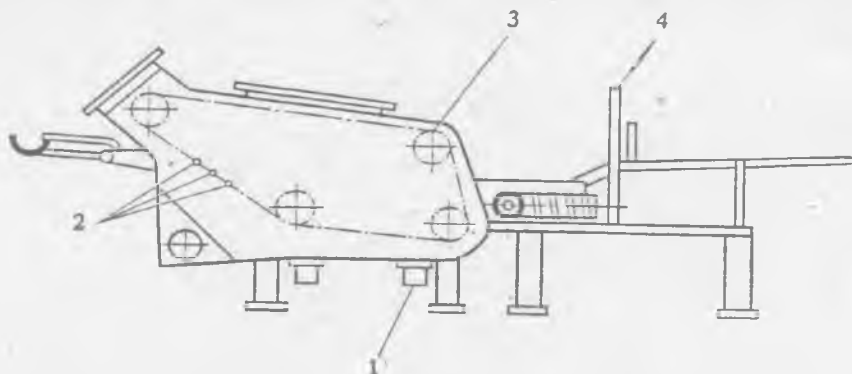


Fig. 207. Schema instalației pentru spălarea tuburilor de sticlă cu ultrasunet prin contact direct. Lămurire în text

unul pe roțile dințate, care le transmit transportorului, împingînd tuburile de sticlă prin fundul băii deasupra convertoarelor cu magnitostricție, unde sînt acționate de ultrasunet. La ieșirea din baie tubul se spală cu un duș fierbinte ($60-70^{\circ}\text{C}$) de apă, preliminar filtrată prin filtru presă.

Metoda spălării cu ultrasunet prin contact direct. A fost propusă de G.G.Stoliarova. Schema instalației este prezentată în fig. 207.

Tuburile de sticlă se încarcă în acumulator (4), automat se îndreaptă din părți, cîte unul se încarcă pe lanțul transportorului (3), cu ajutorul căruia se aduce în contact cu suprafața de lucru a convertoarelor cu magnitostricție (1) tip PMS-6 M (frecvența 20 000 Hz, intensitatea $1,2 \text{ Vt/cm}^2$ timp de 7 sec.). Tubul de sticlă sonorizat se clătește cu un șuvoi de apă filtrată (2) sub presiunea $5-6 \text{ kgs/cm}^2$.

Metoda "camerei" de spălare se folosește la majoritatea uzinelor. Avantajul ei este: productivitatea sporită, posibilitatea automatizării procesului după parametrii necesari, simplitatea deservirii, uscarea în același aparat. Dezavantajul constă în cheltuieli mari de apă, însă principalul – eficacitatea mai mică de spălare a tuburilor de sticlă de impurități decît la spălarea lor ultrasonoră. După datele lui F.A.Konev și A.S.Poliakova, viteza optimă a torentului de apă pentru a învinge forțele de adeziune care apar prin contactul particulelor cu suprafața sticlei, trebuie să fie cca 100 cm/s . Așa viteză a torentului de apă la spălare prin metoda "camerei" nu poate fi atinsă: de obicei, ea nu depășește 10 cm/s .

Eficacitatea acțiunii ultrasunetului a fost mărită simțitor prin contactul

direct al tuburilor de sticlă cu sursa ultrasonoră, iar nu prin intermediul stratului de lichid.

Spălind tuburile prin metoda de contact direct, oscilațiile ultrasonore apar direct în obiectele ce se curăță și curățirea suprafeței are loc atât din contul efectelor specifice, ce apar în lichid (impulsuri de presiune când se închid golurile cavității), cât și din contul oscilațiilor mecanice proprii ale tuburilor.

30.2.7.3. Uscarea și ambalarea prealabilă

Pentru uscarea tuburilor de sticlă spălate cu ultrasunet se cer uscătorii de aer suplimentare, în care tuburile se încarcă legate în snopi. După uscare fiecare snop de tuburi se acoperă la capete cu hîrtie și se leagă. Astfel fasciculele de tuburi se păstrează pînă la fabricarea fiolelor.

30.2.8. Fabricarea fiolelor

Fiolele de toate mărimile cu și fără gîtuitură se fabrică cu semiautomate carusel tip "Ambeg" și "Matver". Semiautomatul "Ambeg" produce cca 1100 fiole pe oră de volumul 1–2 ml, pînă la 1000 fiole de volumul 10 ml și pînă la 700 fiole de volumul 20 ml. Semiautomatul lucrează după următoarea schemă principală (fig. 208).

În patronul superior (6) se introduce tubul de sticlă care în poziția I se lasă în jos pînă la limitatorul lungimii (4). Patronul inferior (3), sprijinindu-se pe tijă și rolă (2), se mișcă pe șablon (1). În poziția II patronul inferior apucă capătul tubului de sticlă, care rotindu-se în jurul axului său, se încălzește în flacăra arzătorului (5) pînă la răzmuire. În poziția III arzătorul (5) se stinge, patronul se lasă în jos și întinde tubul, formînd capilarul. În poziția IV se aprinde arzătorul (8), care formează o flăcără acută, ce taie capilarul, sudînd totodată fundul fiolei următoare (poziția V). Pentru aceasta patronul (3) se deschide și fiola cade din automat (poziția VI) pe rigolă (9). Mai departe șablonul care ridică patronul (3) din nou se reîntoarce în poziția I și ciclul se repetă.

În prezent industria produce fiole binare. De aceea schema din fig. 208 este puțin modernizată. Bunăoară șablonul (1) în poziția III este cu mult mai înclinat în jos, astfel că lungimea capilarului va fi de două ori mai lungă. În

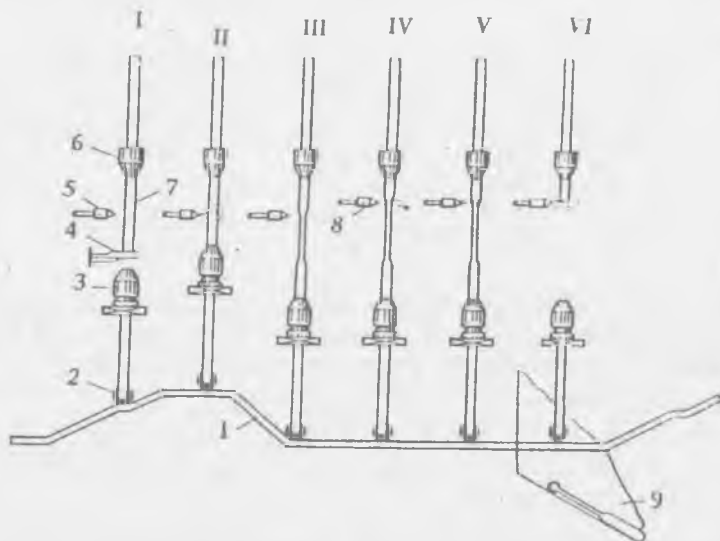


Fig. 208. Schema automatului rotativ pentru fabricarea fiolelor: 1 — șablon; 2 — rolă; 3 — patron inferior; 4 — limitatorul lungimii; 5, 8 — arzătoare; 6 — patron superior; 7 — tub de sticlă; 9 — rigolă înclinată

afară de aceasta, arzătorul (8) în poziția IV este fixat puțin mai sus, astfel se obține fiola a doua.

În cazul când fiolele trebuie să fie înzestrate cu o gîtuitură între corpul fiolei și al capilarului, în locul dat se fixează un arzător suplimentar pentru încălzirea fiolei și un disc rotitor, care, venind în contact cu tubul de sticlă ce se rotește în jurul axului, treptat apasă tubul răzmuat, formînd astfel strangularea.

30.2.8.1. Recoacerea fiolelor

În procesul fabricării fiolele sînt supuse la variații însemnate de temperatură. Astfel, pereții capilarului și fundul fiolei la confectionare se încălzesc în semiautomate pînă la 800°C, iar pereții — la 250°C. Fiola gata, ieșind din patronul mașinii, nimerește brusc în spațiul răcirii, straturile suprafeței lor tind a se micșora în volum și în același timp straturile interioare se opun acestui proces, deoarece încă nu s-au răcit. Ca rezultat în straturile superficiale ale

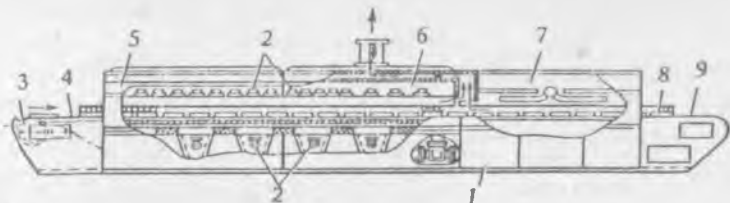


Fig. 209. Recoacerea fiolelor: 1 — corpul cuptorului; 2 — termocuplu; 3 — banda rulantă; 4 — masa de încărcare; 5 — cameră de încălzire; 6 — cameră de menținere a temperaturii; 7 — cameră de răcire; 8 — casetă cu fiole; 9 — masă de descărcare

fiolelor apar forțe de întindere. Dacă aceste forțe vor depăși limita tăriei mecanice a pereților fiolei, atunci ultimele se distrug. Pentru a înlătura tensiunile remanente apărute în sticlă fiolele sînt supuse recoacerii.

Recoacerea fiolelor este alcătuită din trei stadii: încălzirea pînă la temperatura, apropiată de cea de topire a sticlei, bunăoară pentru sticla de marca NS-1 560–580°C; menținerea fiolelor la temperatura dată timp de 7–10 min. și răcirea treptată timp de 30 min. pînă la 100°C; apoi pînă la temperatura camerei. Recoacerea se face în cuptoare de tip tunel prezentate în fig. 209.

Lungimea totală a cuptorului este de 13 m. Productivitatea pînă la 25 000 fiole pe oră, volumul 5–10 ml. Termocuplul este instalat în cuptor, menținînd în partea de mijloc temperatura de 500–700°C. În interiorul cuptorului se mișcă un conveier (3) pe care se instalează lăzi de metal cu fiole. Conveierul se pune în mișcare cu un motor electric.

Cuptoarele pot fi încălzite și cu gaz. Lungimea cuptorului e de 6 m. Fiolele se încarcă în lăzi metalice, care se mișcă cu conveierul, montat în interiorul cuptorului, cu viteza 0,2 m/min. Incălzirea fiolelor pînă la 550–620°C se face cu ajutorul a două grupe de serpentine de încălzire de 3,5 mm, instalate pe ambele părți ale lanțului metalic în partea inferioară.

30.2.8.2. Flacoane multidoze

Sînt flacoane de sticlă mici în formă de butelie, astupate cu dop de cauciuc aplicat strîns cu ajutorul unui inel de aluminiu și acoperite cu o capsulă de protecție, tot din aluminiu. Pentru prelevare acul de seringă se introduce prin dopul de cauciuc. Sînt destinate, de obicei, medicamentelor în stare solidă sub formă pulverulentă sau masă spongioasă (la produse liofilizate). Vehiculul (apa

sau serul fiziologic) este introdus cu seringă în flacon prin dopul de cauciuc. Au capacitatea de 5–20 ml și servesc mai ales pentru antibiotice. Astfel de recipiente pot fi folosite și pentru condiționarea preparatelor multidoze sub formă de soluții. Fabricarea se efectuează prin turnare. De aceea au dimensiuni exacte, identice la exterior, dar grosimea pereților mai puțin uniformă.

30.2.8.3. Flacoane pentru volume mari

Sînt flacoane de sticlă de capacitate mai mare, 250–500 ml, astupate cu dopuri de cauciuc, peste care se aplică garnituri de aluminiu. Servesc pentru sînge conservat, substituenți ai sîngelui și pentru soluții perfuzabile. Astfel de flacoane se folosesc ca recipiente monodoze pentru volume mari.

În farmacopei se menționează că recipientele în care se introduc medicamentele injectabile trebuie să fie incolore, pentru a se putea examina conținutul.

Recipientele și dopurile folosite la preparatele injectabile trebuie să îndeplinească condițiile prevăzute de normele tehnice în vigoare.

Dopuri de cauciuc. Sînt utilizate pentru închiderea flacoanelor cu mai multe doze. Dopurile se fabrică din cauciuc natural sau un polimer sintetic asemănător. Conțin însă și alte ingrediente: sulf pentru vulcanizare, oxid de zinc, agenți de umplură, antioxidanți, lubrifianți. Dopurile trebuie să fie elastice pentru a se adapta la gîtul flaconului, a asigura o închidere ermetică și pentru a închide orificiul făcut la prelevare de către acul de seringă. Dopurile trebuie să aibă rezistență mecanică și să nu cedeze fragmente. De asemenea, nu trebuie să cedeze componente solubile în apă în timpul sterilizării prin autoclavare.

Materiale plastice. Se folosesc pentru confecționarea unor flacoane sau pungi pentru perfuzii. Au avantajul că sînt ușoare, nu se sparg și cînd au aditivi puțini prezintă o toxicitate scăzută și o reactivitate chimică slabă.

Polimerii termoplastici nu sînt afectați de temperaturile aplicate pentru sterilizare și au permeabilitatea ridicată pentru vaporii de apă și pentru gaze. Unele materiale cum ar fi polistirenul permit obținerea de recipiente flexibile.

Astfel de materiale se folosesc și la fabricarea seringilor unidoze pentru că rămîn în contact cu soluția injectabilă un timp limitat. Aceste seringi sînt foarte ieftine și se folosesc o singură dată. Uneori medicamentele injectabile sînt condiționate chiar în seringi gata de folosit, seringi care îndeplinesc și rolul de fiole.

Fabricarea fiolilor de masă plastică se face prin extruzie – masa termoplastică se toarnă sub presiunea aerului în matrițe speciale – se extrudează în forme corespunzătoare. Automatele cu care se face extruzia se numesc extrudere și se produc în Germania.

30.2.9. Pregătirea fiolilor pentru umplere

Procesul umplerii fiolilor cu medicamente – înfiolarea – constă din următoarele operații ce au loc consecutiv: deschiderea fiolilor prin tăierea capilarilor, completarea fiolilor în casetă, spălarea și uscarea fiolilor, umperea, sudarea, sterilizarea, rebutarea, etichetarea, ambalarea și analiza definitivă.

Deschiderea fiolilor. Procesul deschiderii fiolilor este alcătuit din două operații: însemnarea locului de tăiere pe suprafața capilarului cu ajutorul unui disc abraziv de carborund (SiC).

Schema unui semiautomat pentru deschiderea fiolilor este prezentată în fig. 210.

Actualmente se cunosc diferite construcții de semiautomate de acest tip, care se deosebesc unul de altul prin principiul alimentării fiolilor la discul de tăiere și culegere a fiolilor. Exactitatea lungimii fiolei după tăierea capilarului are mare însemnătate mai târziu la sudarea fiolilor.

Completarea fiolilor în casete. Fiolele deschise se completează în casete, confecționate din aliaje de aluminiu. Casetele reprezintă niște discuri cu perforații pentru fiole. Numărul perforațiilor în casete pentru fiole de volumul 5, 10, 20 ml variază între 300 și 500, pentru fiole de volumul 1–2 ml este de 1000 orificii. Completarea fiolilor în casete se efectuează cu semiautomate de construcția lui Rezepin (fig. 211). Mașina se pune în mișcare de un electromotor.

Pe sanie (3) este fixat un buncăr (5), care se mișcă pe ghidajul axului. În buncăr se încarcă fiolele după tăierea capilarilor. Cremaliera (6) reprezintă o placă cu locuri speciale pentru fiole, care se rotește liber în două axe. Fiolele din buncăr (5) completează locurile cremalierii (6). Când cremaliera se întoarce în jos, fiolele iau poziție verticală și cu capilarele îndreptate în jos nimeresc în cuiburile ghidajului plăncii (1), mai apoi în perforațiile casetei (7). Totodată se umple tot rîndul casetei. Sania cu caseta fixată pe ea se mișcă cu un rînd. Locurile cremalierii din nou se completează cu fiole și ciclul se repetă. După ce caseta se completează cu fiole, mașina se oprește automat cu ajutorul unui întrerupător instalat în carcasa mașinii. Productivitatea mașinilor este de cca 20 000 fiole pe oră.

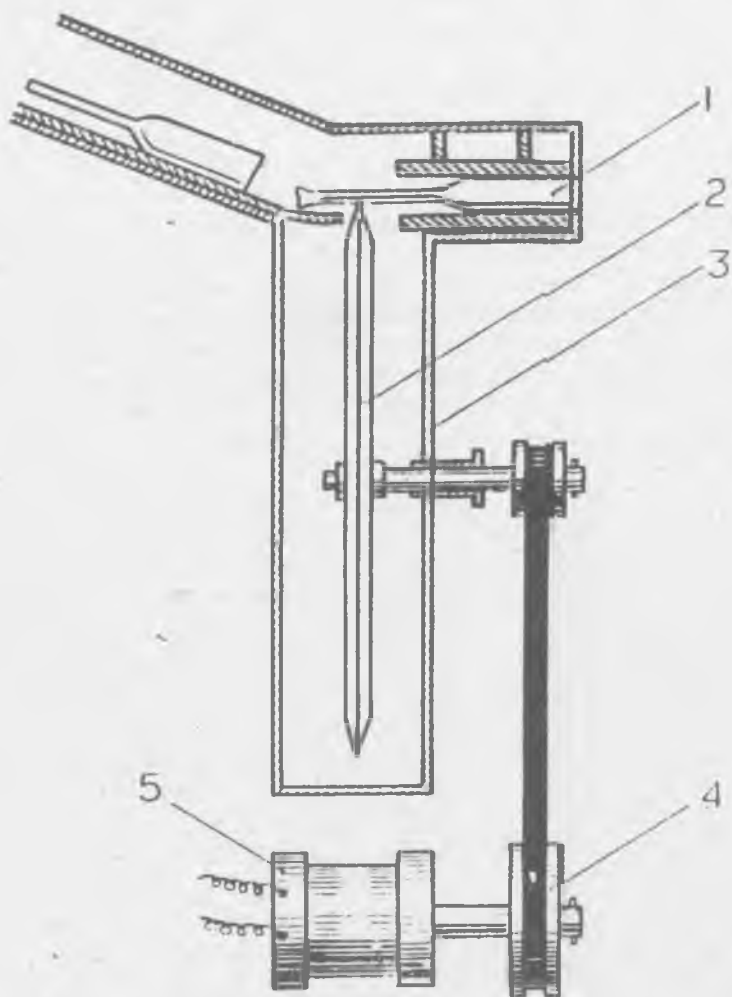


Fig. 210. Semiautomat pentru tăierea capilarelor fiolelor: 1 – fiole rotitoare; 2 – discul pentru tăiat; 3 – manta de protecție; 4 – transmisie prin curea; 5 – motor electric

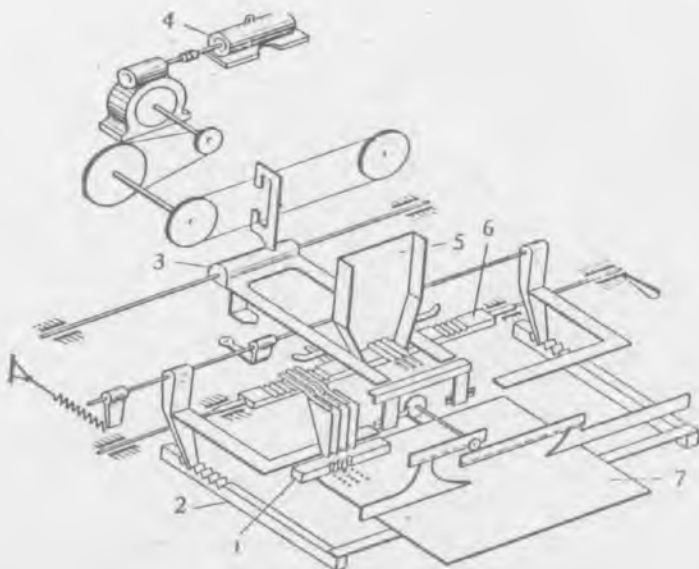


Fig. 211. Schema mașinii pentru distribuirea fiolelor în casete. Lămurire în text

Spălarea fiolelor. Spălarea și uscarea fiolelor este una din cele mai responsabile operații la fabricarea soluțiilor injectabile. Ea constă din spălarea exterioară și interioară. Pentru spălarea exterioară casetele cu fiole se aranjează în baia mașinii de spălat (fig. 212) și se spală cu un duș (50–60°C) de apă caldă.

Spălarea are loc în felul următor. Caseta cu fiole (3) se introduce în vasul de lucru și se închide capacul (5). În timpul acesta se conectează aparatul în lucru. Caseta începe a se roti, iar din instalația de spălare cu duș (4) curge apa demineralizată caldă (60–70°C) care spală fiolele. Când timpul de spălare s-a epuizat, cu ajutorul sistemii de spălare apa folosită se scurge în vasul interspațial, de unde poate reveni din nou la spălare după filtrarea corespunzătoare.

În ceea ce privește spălarea interioară a fiolelor, în prezent cunoaștem un șir de metode, unele dintre care vor fi descrise mai jos.

Spălarea cu seringă. Pentru spălarea fiolelor cu seringă, metodă folosită pe larg în țările străine, în fiolele îmbrăcate pe acul seringii se alimentează pe rând lichidul de spălat și aer comprimat prin acul introdus prin capilar în in-

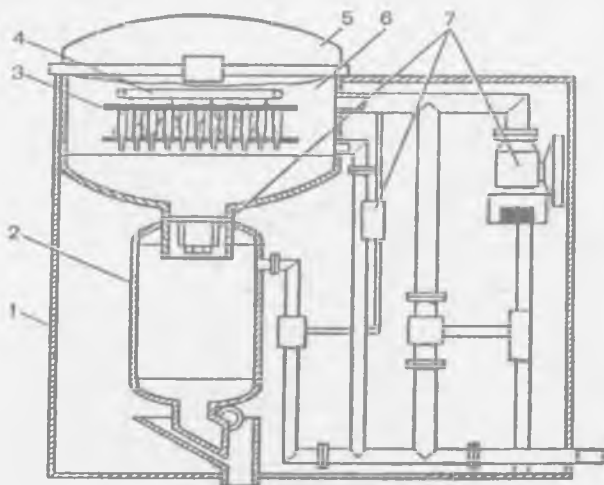


Fig. 212. Spălarea exterioră a fiolelor: 1 — corp; 2 — vas interspațial; 3 — casetă cu fiole; 4 — instalație de spălare cu duș; 5 — capac; 6 — vas de lucru; 7 — sistem de supape

teriorul fiolelor. Dezavantajul metodei este cerința rigidă față de forma și dimensiunile geometrice ale fiolelor, gradul destul de avansat al utilajului construit, de asemenea micșorarea eficacității de spălare a șuvoiului de apă la spălare, care depinde de măsura umplerii fiolelor, cu atât mai mult că numai fundul fiolelor se spală sub presiune, iar sectoarele mai însemnate (pereții) se spală numai cu un torent scurgător.

Micșorarea eficacității are loc și din acea cauză, că acul introdus în capilar micșorează simțitor secțiunea lui, diminuează condițiile circulației lichidului. Această metodă la noi nu-i răspîdită.

Mai des spălarea interioară a fiolelor se poate efectua prin următoarele metode: prin vid, cu ultrasunet, termic.

Spălarea prin vid include metoda spălării simple prin vid, turbovid, prin condensarea vaporilor și vârtej.

Metoda *spălării prin vid* se bazează pe umplerea fiolelor cu apă prin crearea unei diferențe de presiune în interiorul și exteriorul fiolei, urmată de înlăturarea ei cu ajutorul vidului. Pentru efectuarea spălării fiolele se cufundă cu capilarele în jos în apă și se creează vid, care mai apoi se stinge prin alimentarea aparatului cu aer filtrat. Sub acțiunea decăderii de presiuni apa nimerește în interiorul fiolei, spală suprafața ei internă și se înlătură o dată cu

impuritățile cînd în fiolă se creează din nou vid. Această metodă, din cauza eficacității mici, se folosește în combinaire cu alte metode.

Metoda *turbovidului* se deosebește de cea descrisă mai sus prin spălarea mai eficace din contul stingerii spontane a vidului și a vacuumării treptate. Procesul are loc într-un aparat prin turbovid cu dirijarea automată a tuturor operațiunilor după parametrii necesari. Ciclul lucrului se începe prin instalarea în interiorul aparatului a unei casete cu fiole (cu capilarele în jos). Capacul se închide și în aparat se creează vid de $46,6 \text{ kN/m}^2$. Capacitatea de lucru a aparatului se umple cu apă caldă demineralizată cu temperatura de 60°C pînă la un nivel dat, astfel încît capilarele să fie cufundate în apă. Rarefierea crește pînă la $73,9 \text{ kN/m}^2$, în interiorul fiolei de asemenea se creează vid. Mai apoi se deschide prompt o supapă electromagnetică de diametru mare și în aparat momentan nimerește aer steril, filtrat. Aceasta creează o decădere bruscă a presiunii și apa nimerește în interiorul fiolelor sub formă de flux turbulent. Impuritățile se separă de la suprafață și trec în stare suspendată. Supapa de aer se închide, aparatul se unește cu linia de vid, se creează o rarefiere de $79983,2-86659,3 \text{ N/m}^2$ și apa cu impuritățile suspendate se înlătură din capacitatea de lucru a aparatului. O mare însemnătate are înlăturarea urgentă a apei impurificate, ca impuritățile să nu dovedească să se rețină pe pereții fiolelor. Vidul se aduce din nou la $46662,7 \text{ N/m}^2$, în capacitatea de lucru a aparatului se toarnă apă pură și ciclul spălării se repetă de 4–8 ori (în dependență de gradul de impurificare a fiolelor). După o astfel de prelucrare fiolele se spală 1–2 ori cu apă distilată.

Spălarea prin condensarea vaporilor. Una din variantele metodei spălării fiolelor în vid este cea propusă de F.A.Konev prin condensarea vaporilor.

Această metodă și-a găsit întrebuințare industrială în aparatele AP–30 și în linia automată AP–25. Principiul de spălare prin această metodă este aproape de cel prin vid, însă rarefierea aici se creează prin condensarea vaporilor într-un condensator prin amestecare (fig. 213). Stingerea vidului se face nu prin alimentarea cu aer în interiorul aparatului, ci cu vaporii sub presiune. Apa este înlăturată din fiole cu viteză mare, momentan, deoarece în afară de vid, la aceasta acționează și fierberea apei cu temperatura de $80-90^\circ\text{C}$, care se află în interiorul fiolelor în condiții de vid. Fierberea duce la o vaporizare intensă și la creșterea presiunii în interiorul fiolei.

Spălarea în acest aparat se efectuează automat după un program dat.

Caseta cu fiole cu capilarele în jos (7) se introduce în camera de lucru (2), capacul (6) se închide, și în aparat după înlăturarea aerului sub presiune se suflă vaporii prin condensator (12) timp de 6 sec. Are loc substituirea aerului

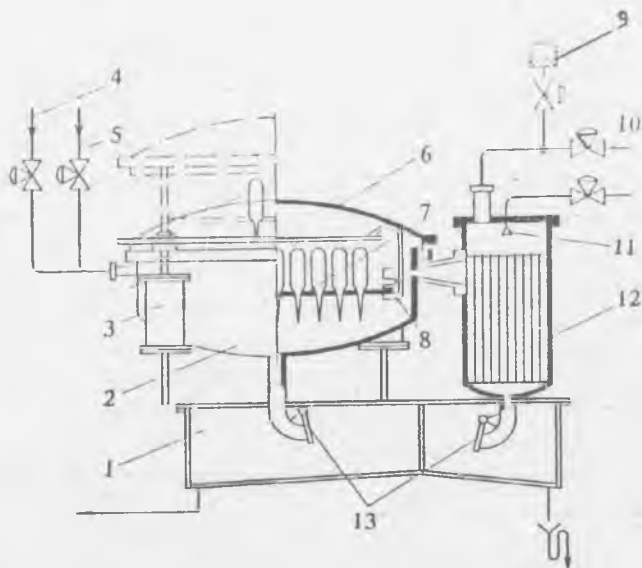


Fig. 213. Aspectul exterior în secțiune (vedere direct exterioară) al aparatului pentru spălarea fiolelor prin condensarea vaporilor. 1 – colector intermediar; 2 – capacitatea aparatului; 3 – cilindru pneumatic al închiderii și deschiderii capacului; 4 – conducta apei demineralizate; 5 – conducta apei purificate; 6 – capac; 7 – caseta cu fiole; 8 – cuzinetul casetei; 9 – filtru de aer; 10 – conducta de vapori; 11 – duș de apă rece; 12 – condensator; 13 – supape de evacuare

din aparat și încălzirea pereților lui. Prin duș (11) se toarnă apă rece cu temperatura 8–10°C sub presiunea de 147,09 kN/m². În urma contactului vaporilor cu picăturile de apă rece din duș, în condensator și capacitatea de lucru se creează vid. Pentru înlăturarea aerului din fiole rarefierea se repetă. Capacitatea de lucru se umple cu apă demineralizată de temperatura 80–90°C prin conductă (4) pînă la nivelul cerut, care asigură cufundarea deplină a capilarelor în apă. Prin condensator se aduc în aparat vapori timp de 4 sec., mai apoi în duș – apă rece. Vidul care se creează astfel se stinge nu cu aer, ci cu vapori sub presiune. Sub acțiunea șocului hidraulic, legat de decăderea spontană a presiunii, apa în formă de torent turbulent se îndreaptă în interiorul fiolelor. Temperatura inițială a apei este ridicată, încît sub acțiunea vidului ea începe să fiarbă. Pentru înlăturarea apei din fiole în vasul de condensare se toarnă apa rece, în capacitate se formează vid, astfel are loc fierberea rapidă a apei de spălare din interiorul fiolelor și înlăturarea ei imediată.

Alternînd procesul alimentării cu vapori și apă rece, se execută spălarea multiplă a fiolelor mai întîi cu apă demineralizată, apoi cu cea distilată. De obicei în una și aceeași porție de apă de spălat se efectuează de la 4 la 9 șocuri hidraulice. Din capacitatea de lucru apa și impuritățile se înlătură prin supapă (13) prin alimentarea cu vapori sub presiune. După aceasta se înlătură apa din fiole prin crearea vidului. În capacitatea de lucru se toarnă o nouă porție de apă curată (80–90°C) și ciclurile se repetă pînă la epurarea deplină. În ultimele 1–2 cicluri se face clătirea cu apă distilată. După aceste cicluri în aparat se creează vid fără alimentarea cu apă a capacitații de lucru. În acest timp din fiole se înlătură definitiv apa, are loc uscarea și sterilizarea fiolelor. Randalmentul acestei metode – 27 000 fiole pe oră cu capacitatea de 1–2 ml.

Spălarea prin vibraare. Majoritatea impurităților mecanice, alipite de suprafața interioară a fiolelor o alcătuiesc particulele de sticlă. F.A.Konev et al. pentru înlăturarea lor din soluții au folosit principiul precipitării particulelor suspendate în lichid, conform legii lui Stokes, și au elaborat metoda înlăturării impurităților din fiole, care constă în următoarele. Fiolele cu apă se aranjează pe un suport cu capilarele în jos, fixat rigid pe un vibrator, capilarele fiolelor fiind astfel cufundate în lichid. Apoi fiolele se pun în vibrație. Ca rezultat particulele suspendate în soluție se precipită în spațiul capilarilor și părăsesc fiolele. În timpul vibrării fiolelor la interfața capilarului și a lichidului apare o "barieră de valuri" care împiedică intrarea impurităților din lichid în fiole. Nivelul lichidului în fiole este permanent constant. Se folosesc vibratoare cu frecvența de 50–100 Hz și amplitudinea de 1 cm.

Unirea vibrațiilor fiolelor cu momentul înlăturării din ele a apei prin spălarea în aparatele cu vid permite micșorarea de două ori a numărului ciclurilor. Faptul că prin vibrarea fiolelor volumul lichidului în ele rămîne constant permite cedarea impurităților de sticlă direct din soluțiile substanțelor medicamentoase în timpul umplerii cu vid a fiolelor. Cercetările au arătat că particulele de sticlă de mărimea 30–100 μm au fost înlăturate practic în circa 98% cazuri prin vibrarea soluțiilor în fiole de 5 ml timp de 3 min.

Metoda termică. A fost propusă de V.Tihomirova și F.Konev în 1970. Fiolele după o spălare dublă prin vid se umplu cu apă distilată și se supun unei acțiuni termice (4–5 min.) la temperatura 300–450°C. Astfel, încălzindu-se în fiole, apa se transformă în vapori. Torentul de căldură, care se transmite de la pereții fiolelor lichidului, dă naștere curenților convectivi, mișcarea lichidului sporește și devine intensă la fierbere. Particulele mecanice se desprind de la pereți și împreună cu lichidul se înlătură din fiole din contul presiunii mari a vaporilor aflați deasupra lichidului. Viteza înlăturării apei din fiole depinde, în

principiu, de doi factori – de temperatura inițială a apei și de temperatura în spațiul încălzirii. Când temperatura inițială a apei este de 60–80°C, iar în zona încălzirii – 300–400°C, viteza la o unică spălare nu depășește 5 min.

Metoda ultrasonoră. Spălarea fiolelor prin metoda ultrasonoră se bazează pe fenomenul cavitației acustice în lichide. Cavitația acustică, adică formarea și distrugerea în lichid a golurilor pulsatoare, apare sub acțiunea presiunilor cu sarcini alternative, create de emițătorii ultrasonori. În câmpul ultrasonor are loc distrugerea fiolelor ce au microfisuri și defecte interne, factor ce permite în primele stadii ale procesului tehnologic de rebutat fiolele. În afară de aceasta, în baia ultrasonoră se curăță în ansamblu atât suprafața internă a fiolelor, cât și cea externă. Ultrasunetul are și acțiune bactericidă în plus.

Numărul golurilor cavitației în unitate de volum al lichidului și intensitatea undelor de șoc, ce apar la închiderea golurilor, determină activitatea erozivă a cavitației.

De obicei, toate aparatele destinate pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor sînt înzestrate cu magnitostrictoare sau emițători piezoceramici livrați în serie și generatori de frecvență ultrasonoră. Prelucrarea preliminară a fiolelor cu ultrasunet de obicei se combină cu spălarea posterioară turbulentă în vid sau cu seringă la același aparat sau la un altul.

Aparatele se deosebesc unul de altul prin amplasarea emițătorilor față de casetele cu fiole, numărul emițătorilor și construcția lor, metodele de orientare a casetelor față de emițători. În afară de aceasta, construcția aparatelor poate prevedea diferite metode de mărire a activității erozive: schimbarea presiunii statice, temperaturii și a gazelor conținute în lichide.

Această metodă a fost propusă de G.G.Stoliarova, F.A.Konev et al. în 1972. Fiolele în casete sînt umplute prin vid cu apă distilată și se instalează cu capilarele în jos deasupra convertorului magnetostriktiv, montat în fundul semiautomatului de spălare în vid. Distanța capilarelor, cufundate în apă, este de 10 mm de la emițători. Parametrii optimi: temperatura apei 40–60°C, umplerea fiolelor – 2/3 din volum, sonorizare dublă (20 și 10 sec.). Calitatea și viteza spălării se măresc, dacă semiautomatul este înzestrat cu un dispozitiv pneumatic de ridicare a casetelor cu fiole. În cazul dat înlăturarea apei din fiole are loc în timp ce fiolele sînt sonorizate cu magnitostrictoare și are loc ridicarea casetelor cu fiole deasupra apei. În fig. 214 este prezentat aparatul pentru spălarea fiolelor cu ultrasunet.

Actualmente cunoaștem un șir de aparate de diferite construcții folosite pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor. În dispozitivul prezentat în fig. 214 convertorul este montat în capacul aparatului deasupra casetei cu fiole, iar pentru

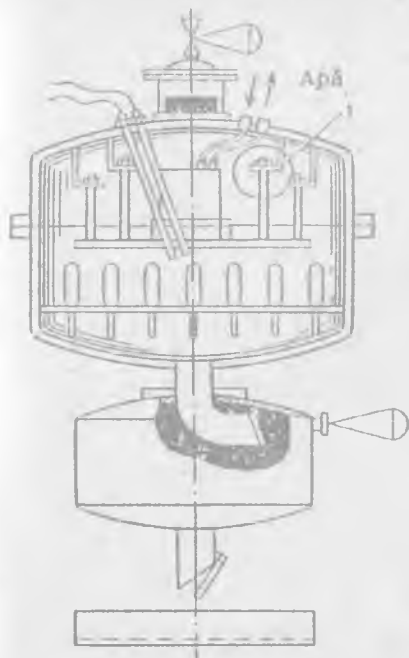


Fig. 214. Schema aparatului pentru spălarea ultrasonoră a fiolelor: 1 — nodul fixării magnitostriectorului

"Strunck" fiolele, trecînd prin baia ultrasonoră, sînt îndreptate către emițător cu suprafața laterală.

Firma "Corning" (S.U.A.) livrează o linie de tipul APM 15M/180 care include un dispozitiv pentru curățirea ultrasonoră a fiolelor de asemenea prin combinare cu prelucrarea cu ace de seringă individual. Volumul fiolelor este de 1–5 ml, productivitatea liniei — 10 800 fiole/h.

Ciclul spălării este alcătuit din cinci spălături aparte cu apă demineralizată sau distilată cu temperatura de 80–85°C, trei din care au loc în baia ultrasonoră.

În timpul spălării fiolele se află pe acele unei tobe rotitoare. Fiolele goale se sterilizează, după răcire ele se umplu cu o soluție sterilă, în procesul umplerii e posibilă folosirea gazului inert.

Linia este alcătuită din mașina pentru confecționarea fiolelor și partu mașini pentru prelucrarea fiolelor pînă la ambalare.

o sonorizare mai uniformă membrana convertorului este legată cu suprafața casetei.

Pentru intensificarea spălării cu ultrasunet se folosește și vibrația. În fig. 215 este reprezentat aparatul pentru spălarea fiolelor prin metoda vibroultrasonoră.

În multe țări sînt răspîndite pe larg mașinile de spălat cu ultrasunet ale firmei "Strunck" (Germania). Principiul de lucru al lor constă în combinarea spălării cu seringă sub presiune și prelucrarea ultrasonoră.

Mașinile RUR DO3/05; RUR DO4/07; RUR D12 sînt destinate pentru spălarea fiolelor și flacoanelor de diferite volume. Puterea generatorului ultrasonor 0,3 kVt, productivitatea 3 500–15 000 fiole/h.

RUR HO1, după spălarea ultrasonoră, efectuează siliconizarea fiolelor și a flacoanelor.

În toate construcțiile firmei

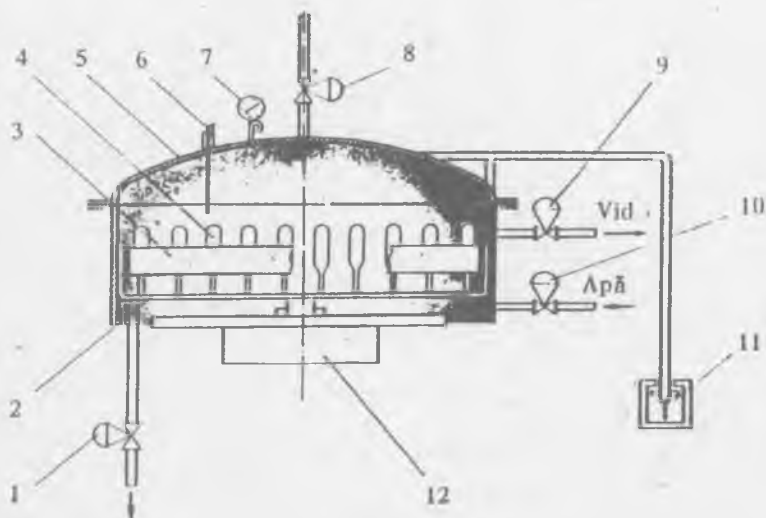


Fig. 215. Schema aparatului pentru spălarea fiolelor prin vibroultrasunet: 1, 8, 9, 10 — supape; 2 — subcasetă; 3 — casetă; 4 — fiole; 5 — capacul aparatului; 6 — captor de nivel al apei; 7 — captor de vid; 11 — mecanism de executare; 12 — magnitostriCTOR

Firma japoneză "Tatibana" livrează mașini din seria SAN-1, care combină acțiunea ultrasonoră cu spălarea printr-un jet de apă sub presiune a seringii. Mașinile sînt destinate pentru curățirea fiolelor de 1–20 ml (45 000–9 000 bucăți/h); flacoanelor 2,0–100 ml (14 000–2 300 bucăți/h); containerelor pentru picături oftalmice (14 000–6 500 bucăți/h). În aceste mașini este folosit sistemul de rotație, prin care casetele cu fiole și completul de ace pentru injectare efectuează o rotație deplină (fig. 216). În poziția de sus are loc prelucrarea cu un jet de apă sub presiune (zona I), în cea de jos — prelucrarea cu ajutorul convertorului ultrasonor (zona II), elaborat de firmă.

Pentru prevenirea interferenței undelor ultrasonore în procesul de lucru este posibilă amplasarea convertorului în poziție verticală. După prelucrarea ultrasonoră se prevede spălarea cu apă deionizată sub presiune, apoi cu cea distilată cu curent de aer steril. Tot procesul spălării fiolelor, cu excepția încărcării casetelor, este automat.

Astfel procesul spălării fiolelor prin orice metodă este alcătuit din două stadii principale: separarea particulelor de pe suprafața interioară și trecerea lor în stare suspendată și înlăturarea particulelor împreună cu lichidul de spălat prin evacuarea lui din fiole.

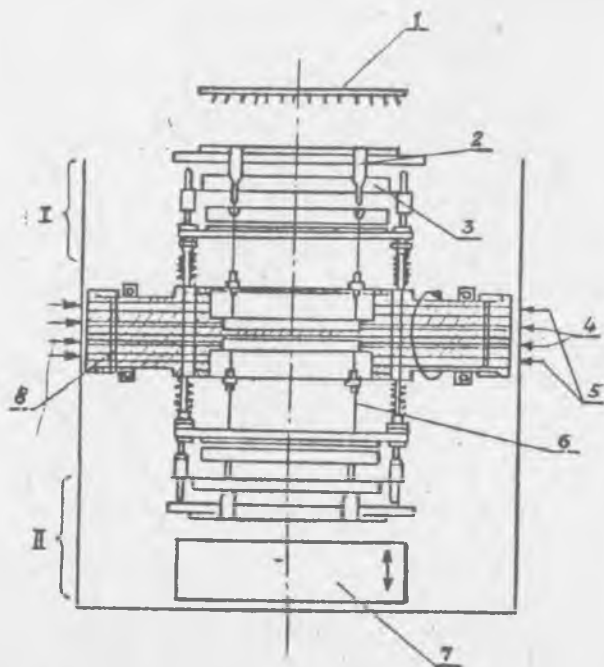


Fig. 216. Schema aparatului pentru spălat fiole de tipul SAN-1: 1 — spălare cu șuvite de apă; 2 — fiole; 3 — casetă; 4 — aer comprimat; 5 — apă purificată; 6 — ace pentru injectare; 7 — emițător ultrasonor; 8 — tobă rotitoare

Metodele spălării fiolelor cu seringă și în vid nu sînt eficiente pentru înlăturarea particulelor sudate, de asemenea nu asigură golirea completă a impurităților mecanice din fiole.

Metoda spălării prin condensarea vaporilor asigură o înlăturare mai eficace a particulelor suspendate împreună cu lichidul prin înlăturarea lui din fiole, însă nu-i îndeajuns de eficientă evacuarea particulelor sudate în zone diferite.

De aceea pentru spălarea mai eficace a suprafețelor interioare a fiolelor de particulele sudate o răspîndire din ce în ce mai largă, atît la noi, cît și peste hotare, o are metoda ultrasonoră.

Stadiul curățirii fiolelor este unul din cele mai principale în procesul preparării soluțiilor injectabile care influențează în mare măsură calitatea lor. După cum s-a arătat, sînt un șir de metode și aparate pentru efectuarea proce-

sului. Însă nu toate asigură îndeajuns calitatea spălării. Din punctul de vedere al specialiștilor ce lucrează în acest domeniu, procesul spălării trebuie să includă următoarele stadii tehnologice: spălarea exterioară, ultrasonoră, prin condensarea vaporilor sau turbulentă în vid și clătirea cu apă distilată. Astfel, mai întâi se spală impuritățile de pe suprafața exterioară; spălarea ultrasonoră permite de a înlătura impuritățile mecanice aderate puternic la suprafața interioară și trecerea lor în stare suspendată cu o înlăturare parțială din fiole; spălarea prin condensarea vaporilor este destinată pentru spălarea definitivă a fiolelor cu volum mic, iar cea turbulentă în vid – pentru fiole cu volum mare.

După cum s-a stabilit prin cercetările și practica de lucru a liniilor automate de înfiolare de tipul AP-25M, folosirea combinată a metodei de spălare prin condensarea vaporilor cu cea ultrasonoră în același aparat este puțin eficientă, deoarece temperaturile înalte, care apar în procesul spălării prin condensarea vaporilor, micșorează activitatea erozivă a cavității ultrasonore.

Este favorabil de combinat în același aparat metoda spălării ultrasonore sub presiune înaltă a fiolelor cu cea turbulentă sub vid.

Uscarea și sterilizarea fiolelor. Fiolele, fiind spălate printr-o metodă sau alta, după controlul purității se usucă în etuve de uscare cu aer fierbinte la temperatura 120–130°C timp de 15–20 min. În caz de necesitate, fiolele se sterilizează (în cazul înfiolării în condiții aseptice), temperatura în dulapul de uscare fiind ridicată la 180°C și mărirea expoziției pînă la o oră.

Dulapul de uscare se montează în peretele despărțitor între secțiunile de spălare și umplere a fiolelor. Ușile dulapului se deschid din ambele părți: pentru încărcarea și descărcarea casetelor cu fiole. După uscare și sterilizare fiolele se răcesc în aceleași dulapuri de uscare cu aer steril sau filtrat.

30.3. PREPARAREA SOLUȚIILOR INJECTABILE

Dizolvarea substanțelor medicamentoase se face în încăperi speciale (de clasa II), vopsite cu vopsea uleioasă și iradiate cu becuri bactericide.

Pentru dizolvare se folosesc reactoare de porțelan, emailate sau de sticlă (fig. 217). Materialul vasului nu trebuie să reacționeze cu soluția preparată sau să-i cedeze impurități. Înainte de lucru reactoarele se spală riguros și se clătesc cu apă distilată. Pentru fiecare soluție se folosesc reactoare separate, înzestrate cu cămăși de aburi. Amestecarea se face cu malaxoare de

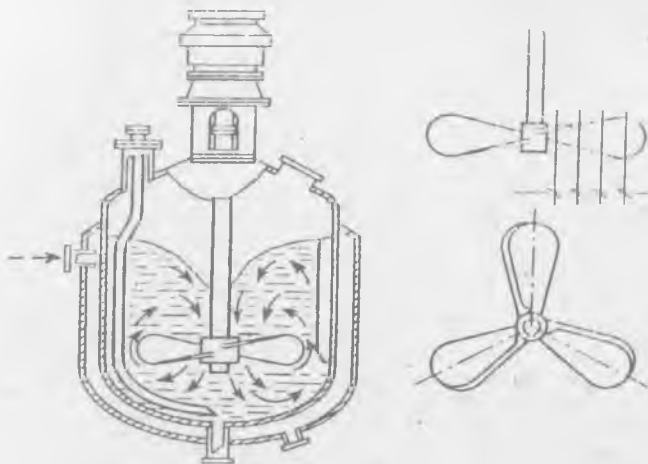


Fig. 217. Reactor cu elice

diferite construcții. Barbotoare cu acest scop nu se utilizează, deoarece aerul poate invada cu microorganisme soluția, iar unele preparate medicamentoase pot fi oxidate. Preparând soluții din substanțe ușor oxidabile de oxigenul aerului, dizolvarea se face în acest caz în prezența unui gaz inert cum sînt azotul și carbonul dioxid (fig. 218).

30.3.1. Filtrarea soluțiilor

Sistemele disperse (soluțiile substanțelor medicamentoase, apa distilată, aerul) pînă la filtrare conțin o cantitate însemnată de particule mecanice cu dimensiuni în limitele de la zecimi pînă la cîteva sute de micrometri. Filtratul soluțiilor injectabile nu trebuie să conțină particule care pot fi observate cu ochiul liber, adică particule de dimensiuni de la $10\ \mu\text{m}$ în sus. Pornind de la aceasta, eficacitatea filtrelor poate fi considerată suficientă, dacă ele vor reține particule cu mărimea de cca $10\ \mu\text{m}$. Însă este necesar de a aduce eficacitatea filtrului pînă la $5\ \mu\text{m}$, adică soluțiile injectabile nu trebuie să conțină particule de dimensiuni mai mari decît diametrul elementelor sanguine ($5\text{--}9\ \mu\text{m}$). Gradul de purificare a sistemelor disperse alături de alți factori este determinat de capacitatea substanțelor suspendate de "a adera" la stratul filtrant. Astfel

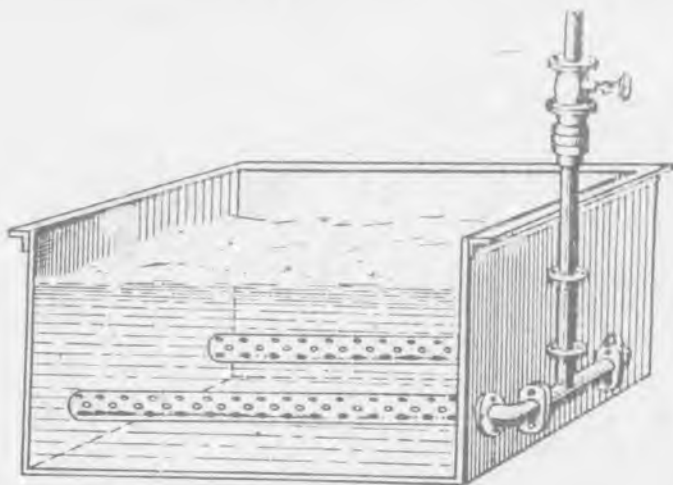


Fig. 218. Reactor cu amestecare pneumatică cu gaze inerte

părțile se rețin în acele cazuri, cînd forțele lor de adeziune la materialul filtrant sînt mai mari decît forțele de desprindere, ce apar la acțiunea hidrodinamică a torentului.

30.3.1.1. Materiale filtrante

În calitate de materiale filtrante se folosesc tifonul, pînza, beltingul, capronul, sticla poroasă, cărbunele. Selectarea materialului filtrant depinde de soluția ce se filtrează și tipul materialului. Din țesuturile de bumbac cel mai bine sînt purificate de pectine și substanțe grase vata și tifonul. Tifonul este întrebuintat mai des, deoarece fibrele lui sînt repartizate mai uniforme și mai bine sînt cuplate între ele. În afară de aceasta, el este mai comod în întrebuintare decît vata. Filtrele din tifon prin spălare ușor se purifică de impurități organice și minerale, posedă o capacitate de filtrare însemnată și aproape nu cedează impurități mecanice (rebutul este de 1–3%, și nu 20–30% cînd se folosesc alte materiale filtrante). Se folosesc și diferite membrane fibroase ale compușilor celulozei sau esterilor de celuloză. Sticla sinterizată este mai puțin folosită, comparativ cu țesuturile de bumbac, însă se impurifică puțin și ușor se regenerează de impurități prin spălarea cu apă. În unele țări, bunăoară în S.U.A., sticla și azbestul sînt interzise.

Cerințele înaintate față de filtre și materialele filtrante pentru soluții injectabile sînt cu mult mai mari decît față de cele destinate pentru soluțiile de uz intern și extern. Materialele filtrante trebuie maximal să protejeze soluția de contactul cu aerul, să rețină particulele foarte mici și microorganismele, să posede o rezistență mecanică mare, să împiedice eliminarea perişorilor și a altor incluziuni mecanice, să poată rezista la șocurile hidraulice și să nu-și schimbe caracteristicile funcționale, să nu schimbe componența fizico-chimică și proprietățile filtratului, să nu interacționeze cu medicamentele, substanțele auxiliare și solvenții, să suporte sterilizarea termică.

Deosebim următoarele feluri de filtrare, în funcție de dimensiunea particulelor înlăturate: înlăturarea particulelor mari de peste 50 μm ; separarea particulelor fine – de la 50 la 5 μm ; microfiltrarea – de la 5 la 0,02 μm (se pot înlătura toate microorganismele), ultrafiltrarea – separarea moleculelor sau a microparticulelor (pirogenele, substanțele coloidale și macromoleculare), dimensiunile cărora sînt aproximativ de 10 ori mai mari decît moleculele solventului – 0,1 pînă la 0,001 μm , decăderea de presiune pentru efectuarea acestui proces – 1–5 kg/cm^2 ; hiperfiltrarea (osmoza indirectă) – înlăturarea din soluție a moleculelor, care au unul și același ordin cu moleculele solventului cu masa moleculară pînă la 500 și dimensiunile de la 0,0001 pînă la 0,001 μm .

În tehnologia farmaceutică osmoza indirectă se folosește pentru obținerea apei demineralizate. Astfel se înlătură toate substanțele pirogene, substanțele organice și, în dependență de selectivitatea membranei, o parte oarecare de săruri.

Filtrarea fină se folosește în tehnologia soluțiilor injectabile ca atare sau anterioară microfiltrării.

Cu acest scop se folosesc filtrele care lucrează sub presiunea stratului de lichid – filtrul de presiune și filtrul Nutsche.

Filtrul HNIHFI (fig. 219) a fost propus de F.A.Konev și D.G.Kolesnikov. El este alcătuit din corp (3) și un tub perforat (4), pe care se deapănă tifonul (5) sau materialul filtrant de tipul FPP-15-3. Prin ștuțul (2) se înlătură aerul. Lichidul filtrant se alimentează prin ștuțul (1), apoi prin stratul materialului de filtrare și orificiile din tubul perforat trece în interiorul lui și se scurge prin ștuțul (6). Corpul filtrului poate fi confecționat din oțel inoxidabil, sticlă organică etc.

Grosimea stratului de tifon trebuie să fie de 3–4 cm, iar densitatea – 0,3 g/cm^3 . Tubul perforat cu materialul filtrant se introduce în corpul filtrului și se fixează în poziție verticală, comunicînd cu conductele, care alimentează și evacuează filtratul din filtru. Filtrarea se face cu ajutorul instalației, care

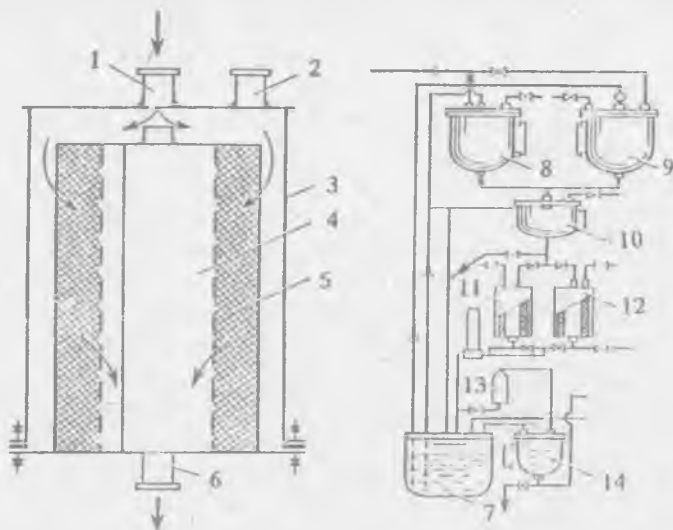


Fig. 219. Instalația de filtrare prin filtru HNIHFI: 1, 2, 6 — ștuțuri; 3 — corp; 4 — tub perforat; 5 — material filtrant; 7 — soluția filtrantă; 8, 9, 10 — baciuri; 11, 12 — filtre; 13 — vas de control al filtrației; 14 — colector pentru filtrat

automat asigură o presiune constantă pe filtru. Lichidul ce se filtrează din vas (7) cu ajutorul vidului se aspiră în vase (8, 9) de unde prin scurgerea liberă prin alt vas (10) ce reglează nivelul constant, nimereste în filtrele (11, 12). Filtratul se scurge în colector (14), trecând totodată prin vasul (13) de control al impurităților mecanice, de unde cu ajutorul aparatului montejiu este transmis la aparatul pentru umplerea fiolelor. Schema prezentată exclude loviturile hidraulice ce pot apărea în timpul lucrului. Condiția principală de lucru normal este menținerea nivelului constant în vas (10). Bulele de aer în soluție trebuie să lipsească.

Combaterea materialului filtrant, de obicei, duce la micșorarea productivității filtrului. Astfel calitatea filtrului desigur nu se reduce. Regenerarea poate fi executată fără schimbarea stratului filtrant. De aceea prin filtru se trece un torent de vapori indirect timp de 30 min., mai apoi de apă distilată. Filtrul se spală pînă se obține apă limpede. Timpul regenerării 1–1,5 ore. Apoi filtrarea se începe din nou.

Filtrele HNIHFI sînt construite cu suprafețe de filtrare diferită: de la 280 (nr. 1) pînă la 3 200 cm² (nr. 5).

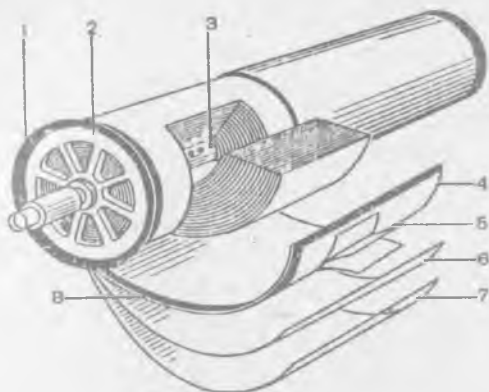


Fig. 220. Schema filtrului cu membrană cartuș "mili-por": 1 — racord conic; 2 — tub-cartuș; 3 — conductă polisulfonică inertă; 4 — membrana osmozei indirecte; 5 — garnitură pentru apa folosită; 6 — garnituri de drenaj; 7 — stratul exterior din etilenpropilenă fluorat; 8 — stratul de protecție exterior

exemplu, $0,22 \mu\text{m}$ se află între alte două membrane $-0,44 \mu\text{m}$. Filtrele Vladipor de tipul MFA-A nr. 1 au la bază membrană din acetat de celuloză.

După sterilizarea definitivă soluția se trece la înfiolare.

30.3.2. Filtrarea aerului

Puritatea necesară a soluțiilor injectabile în mare măsură depinde de puritatea aerului în încăperile secției de înfiolare, mai ales, unde are loc prepararea soluțiilor, spălarea și umplerea fiolelor. Filtrarea aerului în secția de înfiolare se face cu ajutorul filtrelor cu cadru, care se încarcă cu un strat combinat de țesut tip FPP-15-3 cu țesut din sticlă tip TSF. Aceste filtre împreună cu ventilatoarele se montează în încăperile încălzite ale podului și lucrează fără regenerare pînă la șase luni.

Aerul care se suflă în aparatele de spălare și umplere cu vid se filtrează prin filtrul HNIHFI tip FV_1 , iar în colectoarele pentru filtrat soluții și apă pentru injecții — prin filtrul FV_2 .

Stratul filtrant în aceste filtre este alcătuit din țesut tip FPP-15-3 cu țesut de sticlă TSF. Filtrul FV_1 are suprafața de filtrare $630-750 \text{ cm}^2$, care este apro-

30.3.1.2. Filtrele cu membrană

Filtrele cu membrane lucrează sub vid sau presiune. După construcția elementului de filtrare deosebim filtre disc și cartușe. Grosimea membranei $-50-120 \mu\text{m}$, diametrul porilor $-0,002-1 \mu\text{m}$. Se folosesc la filtrarea fină și sterilă a soluțiilor. În fig. 220 este arătat un filtru cu membrană tip cartuș, membrana principală (4) a căruia se află între un șir de garnituri (5, 6) și foi de drenaj. Principiul general de protecție a membranei constă în aceea, că membrana cu dimensiunile porilor mici, de

ximativ de trei ori mai mare decât la FV_2 . Din filtrele bacteriene, mai larg răspîndit în condiții de uzină este filtrul cu cadru binar de construcția lui Salnikov, în care soluția filtrantă sub presiune trece prin niște plăci speciale din azbest. După calitățile exploatare filtrele Salnikov nu cedează celor analogice ale lui Zeitz.

30.4. UMLEREA FIOLELOR

Umplerea fiolelor poate fi efectuată în două feluri: 1) lichidul se introduce în fiecare fioală aparte cu seringi automate cu sistem dozator; 2) lichidul se introduce o dată într-o cantitate mare de fiole (metoda în vid sau cea prin condensarea vaporilor).

30.4.1. Metoda umplerii cu seringă

Lichidul injectabil sub presiunea aerului purificat prin filtrare din rezervor nimerеște în sistemul de dozare și de acolo în fiole. Cu acest scop sistemul de dozare se termină cu ace pentru seringi, care se introduc automat în gîtul fiolei. Avantajul metodei constă în aceea, că capilarele fiolelor rămîn curate și

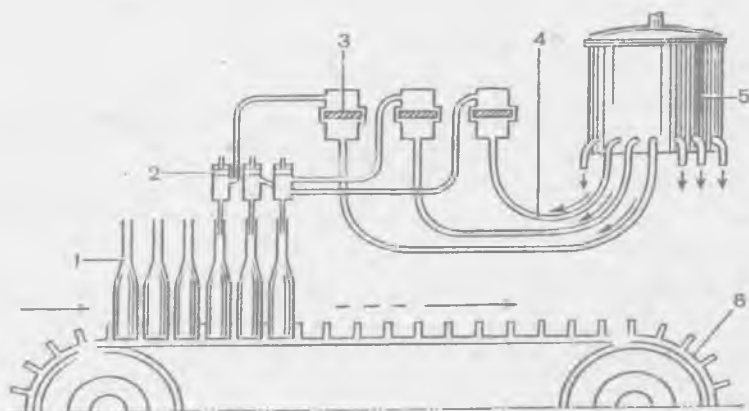


Fig. 221. Schema umplerii fiolelor cu seringă: 1 — fiole; 2 — dozator cu piston; 3 — filtru; 4 — furtun; 5 — vas cu soluție injectabilă; 6 — transportor

sudarea nu prezintă dificultăți chiar în cazul soluțiilor uleioase, suspensiilor, emulsiilor, soluțiilor de glucoză etc. Cu scopul măririi productivității au fost propuse automate speciale (fig. 221) în care se execută imediat și închiderea fiolelor.

Una din mașinile date este automatul firmei "Strunck". Funcționează în felul următor. Fiolele după uscare nimeresc în alimentator, de unde automat se îndreaptă la umplere, care se efectuează cu trei sau șase ace în același timp, confecționate din argint, materiale plastice etc. După umplere fiolele trec la sudare, care se efectuează prin întindere. În momentul sudării fiolele se rotesc. În calitate de gaz arzător se folosește gazul natural în amestec cu oxigenul. Fiolele sudate se culeg în buncăr.

30.4.2. Metoda umplerii prin vid

Metoda umplerii prin vid se face în aparatele constructiv analogice celor pentru spălare, deosebindu-se prin aceea că în ele se asigură doar mișcarea laminară a torentului soluției în fiole. Principiul de lucru al semiautomatului tip AP-4M2 este prezentat în fig. 222. În corpul aparatului (2) este fixat un rezervor înzestrat în interior cu un fund fals (1) și un robinet de evacuare cu supapă (10) pentru ieșirea în colector (11). Caseta cu fiole (6) cu capilarele în jos se instalează în interiorul aparatului pe niște suporturi, capacul se închide și se creează vid. Supapa (10) se închide, în rezervor se alimentează soluția și se creează vidul, corespunzător volumului necesar de umplere. După umplerea fiolelor vidul se stinge cu aer steril filtrat. Soluția rămasă în rezervor se varsă în bacul (11) pentru regenerare.

Cînd fiolele se umplu, în ele se toarnă un surplus de soluție, decît cel necesar după nominal, deoarece altfel cu seringă nu s-ar putea lua doza necesară.

Conform cerințelor FS XI se prevăd următoarele norme de umplere (tab. 22).

După umplere capilarele fiolelor se spală cu un șuvoi de apă distilată din pulverizatoare speciale sau se prelucrează cu vapori, pentru a spăla de pe capilare filmul soluției, care prin sudare se usucă și în caz de carbonizare poate impurifica soluția înfiolată (fig. 223).

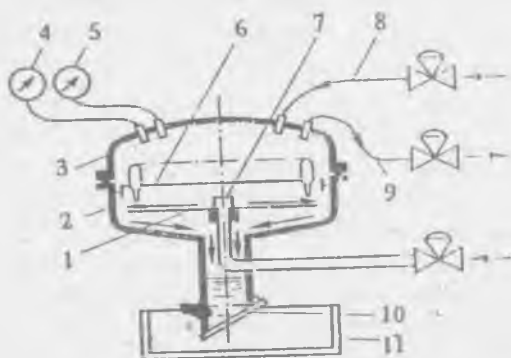


Fig. 222. Schema semiautomatului pentru umplerea fiolelor cu soluție: 1 — fund fals; 2 — corp; 3 — capac; 4 — manometru cu vid cu contact pentru golirea soluției din aparat; 5 — manometru cu vid cu contact pentru dozarea soluției la umplere; 6 — caseta cu fiole; 7 — ștuț de alimentare a soluției; 8 — conducta alimentării cu soluție; 9 — conducta de vid; 10 — supapa; 11 — bac colector

beră a aerului) și ea se umple cu soluție. Au fost determinate condițiile optime pentru umplerea fiolelor cu soluția injectabilă. Bunăoară, pentru fiolele de 1 ml astfel de condiții sînt: menținerea fiolelor în zona încălzirii (300°C) după înlăturarea din ele a apei cca 25 sec., menținerea fiolelor în afara zonei încălzirii (25°C), cînd are loc convecția liberă a aerului înainte de a fi umplute cu soluție pînă la 30 sec., timpul umplerii fiolelor cu soluție pînă la 3 sec. Exactitatea dozării soluției în fiole prin metoda condensării vaporilor corespunde celei dozate cu seringă și pentru fiolele de 1 ml, bunăoară, este de $1,0 \pm 0,03$ ml. Practic nu se folosește.

30.5. INCHIDEREA FIOLELOR

Inchiderea fiolelor trebuie să succedă imediat faza de umplere și se efectuează atît de repede, încît conținutul fiolei să nu se încălzească. Sudarea se face automat cu aparate speciale prin două metode: prin topirea sau întinderea capilarului. În primul caz capătul capilarului se introduce în zona flăcării cu temperatura cea mai mare (conul albastru) și fiola se rotește pînă cînd nu se va topi și se va astupa orificiul capilarului. Prin cea de a doua metodă încăl-

30.4.3. Metoda prin condensarea vaporilor

F.A.Konev a demonstrat posibilitatea folosirii metodei prin condensarea vaporilor și pentru umplerea fiolelor.

Schema principală a procesului tehnologic de umplere constă în următoarele. După spălarea deplină a fiolelor prin condensarea vaporilor, capilarul fiolelor se cufundă în cuiburi dozatoare, în care se află volumul exact al soluției pentru o singură fiolă, corpul fiolei se răcește (are loc convecția li-

Volumul soluțiilor injectabile în recipiente

Volumul nominal, ml	Volumul umplerii, ml		Numărul de reci- pente luate pentru con- trolul umplerii, bucăți
	soluții neviscoase	soluții viscoase	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,00	51,50	5
mai mult de 50,0	nu mai mult de 2% ale nominalului	nu mai mult de 3% ale nominalului	

zirea se face ceva mai jos de capătul capilarului, întinzînd mai apoi pînă se formează un fir care este tăiat și topit de flacăra orizontală a arzătorului. Sudarea prin întindere se face mai ales la mașinile de umplere cu seringă. Lucrul automatelor pentru sudarea fiolelor este bazat pe principiul mișcării fiolelor în cuiburile unui disc rotitor sau transportor, care trece pe lîngă arzătoarele ce sudează capilarele. Schema lucrului semiautomatului de sudare și aranjare a fiolelor este prezentată în fig. 224.

Semiautomatul lucrează în felul următor. Fiolele din buncăr (4) nimeresc în cuiburile benzei transportorului (8) cu care se mișcă spre irigator (5). Ultimul spală capilarele fiolelor cu un șuvoi de vapori, condensatul cărora se culege în baie (6). Scutul (7) reglează capetele capilarelor astfel ca ele să fie într-un rînd, și în flacăra arzătorului (10) să nimerescă toate capilarele la o adîncime de cca 1 mm. Transportorul se pune în mișcare cu roți de curea (9). Cînd fiolele trec prin spațiul roții și mai departe pe deasupra arzătorului, ele sînt menținute în cuiburi de un limitator acoperit cu o bandă de gumă. Atin-gîndu-se de el, și deoarece banda transportorului împinge nemijlocit fiolele înainte, ultimele fiind în contact cu guma încep să se rotească în jurul lor direct în cuib. Astfel, trecînd lungimea arzătorului, capilarele mai întîi se încălzesc, apoi se topesc și în sfîrșit pe baza tensiunii superficiale a sticlei lichide se sudează. Ieșind din cuiburile benzii transportorului, fiolele se rostogolesc și nimeresc în stivuitorul (3) care așază fiolele în jgheab.

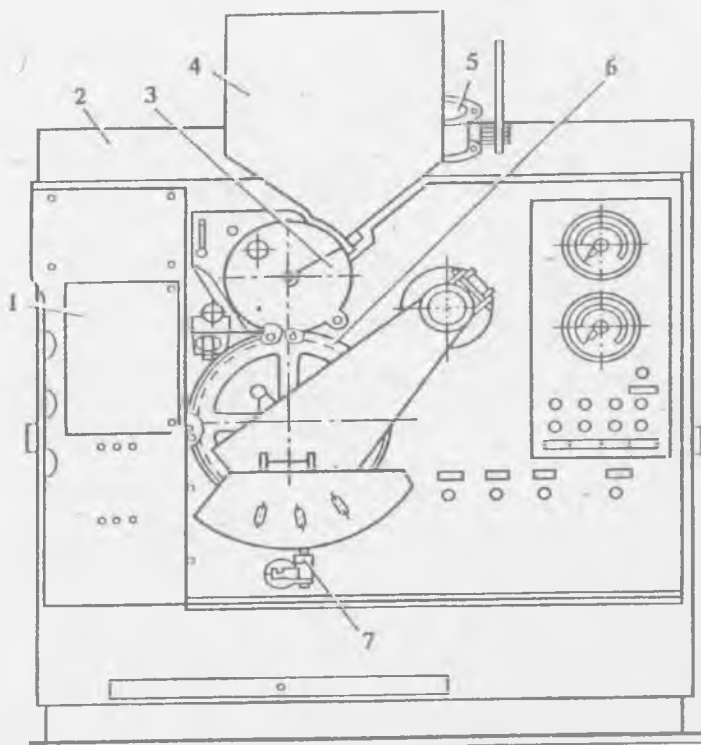


Fig. 225. Schema semiautomatului pentru sudarea fiolelor în mediu de gaz inert: 1 — buncăr colector de fiole sudate; 2 — suport; 3 — toba amestecului schimbului de aer cu gaz inert; 4 — buncăr; 5 — ștuț pentru aspirarea produselor arse; 6 — rotor; 7 — arzător

Referitor la sterilizare mai trebuie făcute o serie de precizări. Spre deosebire de sterilizare, care urmărește înlăturarea tuturor germenilor patogeni și nepatogeni, dezinfecția reprezintă măsuri pentru distrugerea germenilor patogeni. O altă operație este așa-numita conservare, care constă în o serie de măsuri pentru păstrarea unor preparate. În domeniul farmaceutic conservarea urmărește limitarea acțiunii microorganismelor prin păstrarea medicamentelor în anumite condiții: la rece, la loc răcoros etc.

Succesul acțiunii de sterilizare depinde de conținutul în germeni din materialul care urmează a fi tratat. De aceea, una din condițiile de bază pentru obținerea unor preparate sterile este ca materiile prime să aibă un conținut

de germeni pe cît e posibil mai redus sau să fie eventual sterile. Materiile prime de natură biologică trebuie să fie cercetate în prealabil, pentru a se elimina produsele puternic contaminate.

O altă recomandare este ca etapele de lucru să fie efectuate fără întreruperi și pauze, pentru a scurta cît mai mult timpul de lucru. În cursul desfășurării preparării se va evita contaminarea sau recontaminarea produsului.

Tratamentele antimicrobiene se aplică în funcție de exigența cerută de produsele finite și de proprietățile fizico-chimice ale componentelor preparatului.

Metodele de sterilizare pot fi clasificate în:

- termice – cu vapori sub presiune și aer cald;
- chimice – tratamentul cu substanțe chimice și tratamentul cu gaze;
- filtrarea prin materiale poroase;
- sterilizarea cu radiații.

30.6.1. Metodele termice de sterilizare

30.6.1.1. Sterilizarea cu vapori sub presiune

Sterilizarea cu vapori sub presiune se aplică cu vapori saturați cu presiunea de 0,11 MPa (1,1 kgs/cm²) și temperatura de 120°C; 0,20 MPa (2 kgs/cm²) și temperatura de 132°C.

Sterilizarea se face în sterilizatoare cu vapori (autoclave). Pentru a atinge un efect maxim prin sterilizare este necesar de dezlocuit tot aerul din camera de sterilizare și a obiectelor tratate, și de asemenea aranjarea lor riguroasă, ce permite contaminarea liberă a lor cu vaporii.

Sterilizarea cu vapori la temperatura de 120°C se recomandă pentru soluțiile substanțelor medicamentoase. Timpul expoziției depinde de proprietățile fizico-chimice ale preparatului, volumul soluției și utilajul folosit.

Sterilizarea soluțiilor substanțelor medicamentoase injectabile se face în flacoane sau fiole închise etanș și eventual sterilizate.

În industrie sterilizarea fiolelor se face în autoclave de mare capacitate (fig. 226) de tipul AP-7 dotate cu aparate de control care permit asigurarea unei temperaturi cît mai exacte în întreaga incintă de lucru.

Această autoclavă-sterilizatoare are două capace și se montează de obicei în pereții a două încăperi, astfel parcursul fiolelor în fluxul tehnologic este numai prin autoclavă. Într-o parte autoclava se încarcă, iar în altă parte se

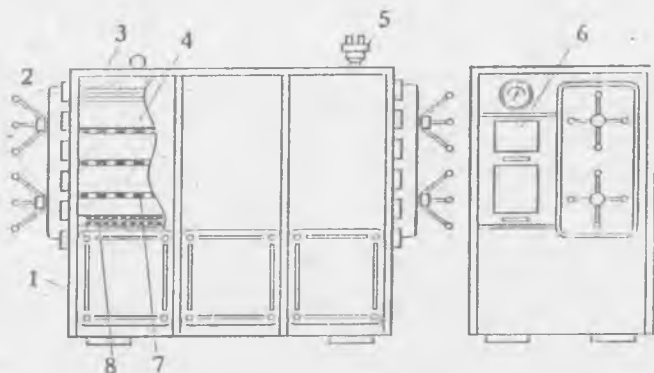


Fig. 226. Autoclavă sterilizatoare tip AP-7: 1 – corp; 2 – capac; 3 – termoizolație; 4 – cameră de sterilizare; 5 – supapă de protecție; 6 – panou de dirijare; 7 – poliță; 8 – alimentarea cu aburi acuiți

descarcă. Vaporii în autoclavă se alimentează din cazangerie. Autoclavele sînt recipiente cu pereți rezistenți care se închid etanș cu capace și sînt prevăzute cu manometru, termometru, ventil de siguranță și un robinet de evacuare. Timpul de încălzire se ia în considerare după ce fiolele, flacoanele sau materialele au atins temperatura cerută. Acestui mod de sterilizare îi sînt supuse majoritatea soluțiilor injectabile apoase condiționate în flacoane sau fiole. Prin această metodă se pot steriliza, de asemenea, dopurile de cauciuc, ustensiile de sticlă, filtrele din materiale poroase.

Metoda prezintă o serie de dezavantaje. Astfel, soluțiile apoase ale unor medicamente nu suportă încălziri peste 100°C. În timpul sterilizării, sticla fiolelor sau flacoanelor poate ceda alcalinitate. Soluțiile injectabile uleioase nu pot fi sterilizate cu ajutorul căldurii umede. La fel, nu se pot steriliza prin autoclavare pulberile închise în fiole.

30.6.1.2. Sterilizarea cu aer cald

Sterilizarea cu aer cald se face cu aer cald uscat în sterilizatoare de aer la temperatura 160, 180 sau 200°C. Eficiența metodei de sterilizare depinde de temperatură, timp, gradul de conductibilitate termică a obiectelor ce se sterilizează și de repartizarea în camera de sterilizare pentru a asigura circulația liberă a aerului cald. Se aplică la sterilizarea ustensiilor și instrumentelor

metalice, din porțelan, sticlă, a fiolelor, vaselor gradate. La acest mod de sterilizare se recurge și în cazul unor substanțe sau produse care sînt afectate de vapori de apă: unele pulberi termostabile (bolus alba, talc, natriu clorid, zinc oxid etc.), uleiurile, grăsimile, hidrocarburile.

Timpul expoziției este indicat în FS XI și se ia în considerație după ce întreg materialul a atins temperatura de sterilizare. Temperatura trebuie să fie aceeași în toată incinta dispozitivului, ceea ce se realizează mai bine în etuve cu aer circulant. Obiectele supuse sterilizării trebuie să fie uscate. Obiectele, ustensiile și produsele trebuie să fie ambalate cu grijă pentru a preîntîmpina (împiedica) recontaminarea la scoaterea din etuvă.

Sterilizarea cu aer cald se face în etuve. La etuvele simple circulația aerului nu este asigurată, de aceea nu se poate obține o egalizare a temperaturii în toată etuva, putînd exista diferențe de 20–30°C; în etuvele cu convecție forțată se asigură circulația aerului din interior, iar diferențele de temperatură sînt practic inexacte.

În interiorul etuvei mari este necesar să se efectueze un control în diferite locuri, deoarece termometrele de contact cu care sînt înzestrate etuvele sînt inexacte. În scopul amintit se folosesc benzi indicatoare a căror culoare variază, dacă se atinge temperatura de sterilizare, bioteste de sterilizare ca *B.subtilis*, *B.stearotherophilus* etc.

30.6.2. Metode chimice de sterilizare

Pentru sterilizarea cu gaze cel mai des se aplică etilenoxidul sau amestecul lui cu diferite flegmatizatoare: bromură de metil, carbon dioxid, freoni (hidrocarburi fluorurate) etc. Sterilizarea se face în sterilizatoare de gaz ori microanaerostat (aparat portativ) în următoarele regimuri:

- etilenoxidul – doza de sterilizare 1200 mg/dm³, temperatura sterilizării nu mai puțin de 18°C, umiditatea relativă 80%, timpul de expunere pentru sterilizare – 16 ore (aparat portativ);

- amestecul OB (amestec de etilenoxid și bromură de metil, raport în greutate 1 : 2,5):

- a) doza de sterilizare 2000 mg/dm³, temperatura sterilizării 55°C, umiditatea relativă 80%, timpul de expunere pentru sterilizare – 4 ore;

- b) doza de sterilizare 2000 mg/dm³, temperatura de sterilizare nu mai mică de 18°C, timpul de expunere pentru sterilizare – 16 ore la aceeași umiditate relativă.

Etilenoxidul are punctul de fierbere $10,8^{\circ}\text{C}$ și poate fi ușor lichefiat. Cu aerul dă amestecuri explozive, dar acest dezavantaj se evită prin utilizarea amestecurilor de etilenoxid cu carbon dioxid sau cu hidrocarburi fluorurate. Este iritant și vezicant. De aceea mănușile de cauciuc sau alte articole similare se aerisesc înainte de utilizare în atmosferă de aer steril timp de 24 de ore.

Acțiunea de sterilizare se datorește capacității de alchilare a grupelor $-\text{SH}$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ ale moleculelor celulelor (proteine, enzime, acizi nucleici). Acest tip de reacții apare și în prezența multor substanțe medicamentoase, ceea ce limitează folosirea etilenoxidului.

Aparatele de sterilizare sînt dispozitive cu închidere etanș, rezistente la presiune, cu sisteme de vid și cu valve care reglează introducerea gazului, ce se găsește în butelii sub formă lichefiată. Eficiența operației se testează cu culturi de bacterii incluse în aparatul de sterilizare.

Sterilizarea cu etilenoxid nu deteriorează materialele, este practicabilă la temperaturi reduse și este destul de eficace. Metoda este limitată, datorită reacțiilor de alchilare pe care le poate avea față de medicamente.

Sterilizarea cu etilenoxid se aplică la materialele plastice, cauciuc, mănuși chirurgicale, seringi (dar nu ace de seringă), vată, tifon, truse de perfuzie, anumite substanțe medicamentoase și unele preparate farmaceutice cum sînt o serie de perfuzii condiționate în pungi sau flacoane de material plastic.

30.6.2.1. Sterilizarea cu substanțe chimice

Cu acest scop se folosesc hidrogenul peroxidat și peroxiacizii.

Eficiența sterilizării cu aceste soluții depinde de concentrația substanței cu acțiune activă, durata expoziției și temperatura soluției de sterilizare.

Sterilizînd cu soluția de hidrogen peroxidat de 6%, temperatura soluției de sterilizare trebuie să fie nu mai mică de 18°C , timpul expoziției – 6 ore; la temperatura de 50°C – 3 ore.

Sterilizînd cu soluția 1% de dezoxon-1, temperatura soluției de sterilizare trebuie să fie nu mai mică de 18°C , timpul expoziției – 45 min.

Sterilizarea cu substanțe chimice în soluție se face în vase de sticlă, din mase plastice ori vase emailate, prin cufundarea deplină a articolului în soluție pe timpul expoziției de sterilizare. După aceasta articolul trebuie să fie spălat cu apă sterilă în aseptie.

Metoda este recomandată pentru articole din mase plastice, cauciuc, sticlă și metale rezistente corosiv.

Testul de control al parametrilor sterilizării se face prin metode chimice sau fizice, determinînd concentrația substanței active în soluția inițială și de lucru, și de asemenea temperatura soluției de lucru.

Sterilizarea cu substanțe chimice se mai aplică la anumite produse, cum ar fi unele vaccinuri, prin introducerea substanțelor bactericide sau utilizarea unor soluții antiseptice pentru dezinfectarea suprafeței spațiilor de lucru sau a utilajului.

30.6.3. Sterilizarea prin filtrare

Este o metodă de înlăturare a microorganismelor, care se practică la temperatura obișnuită și care se aplică pe scară destul de largă, de obicei, însoțită de alte metode. Soluțiile substanțelor termolabile se sterilizează prin această metodă. Se utilizează exclusiv pentru soluții apoase. Lichidul se trece printr-un material poros sau cu pori foarte mici (de cca 1 μm), care rețin microorganismele. Reținerea microorganismelor are loc nu numai prin strecurare (cernere), dar și prin fenomene de adeziune, tensiune superficială, capilaritate, absorbție, inerție, sarcini electrice, datorită cărora sînt separate și particule mai mici decît deschiderea porilor. O dată cu îndepărtarea bacteriilor se produce și o clarificare a soluției.

Desigur că filtrarea, spre deosebire de alte metode de sterilizare, îndepărtează microorganismele și nu le omoară. De aceea pentru a-și îndeplini scopul, dimensiunea porilor trebuie să fie destul de mică, ca să se poată opri trecerea microorganismelor prin filtru. Diametrul eficace al porilor este de 0,2 μm , cînd prin fenomenul de cernere sînt oprite atît formele vegetale, cît și sporii.

Sînt utile și filtrele cu diametrul de 1 μm , cînd se presupune că reținerea se face atît mecanic, cît și prin adeziune, sarcini electrostatice sau alte mecanisme.

Cînd porii filtrelor sînt destul de mici pentru a reține microorganismele, traversarea soluției întîmpină o rezistență apreciabilă. Pentru a se reduce timpul de filtrare, se lucrează cu ajutorul diferenței de presiune pe cele două suprafețe ale filtrului. Astfel, presiunea poate fi aplicată deasupra lichidului sau prin crearea de vid în vasul de filtrare.

Folosirea presiunii negative poate provoca pătrunderea aerului din exterior, prin eventualele mici deschideri datorită imperfecțiunii etanșeității, ceea ce are ca urmare contaminarea filtrului.

În funcție de caracteristicile soluției de sterilizat, se alege tipul de filtru corespunzător. Dintre elementele care se iau în considerare se pot menționa: dimensiunea porilor, modul de funcționare (la presiune normală sau la vid), viteza de filtrare, rezistența mecanică (la uzură) a filtrului.

Sterilizarea prin filtrare și fisionarea soluțiilor se efectuează aseptice. Eficiența sterilizării prin filtrare se controlează prin semănarea directă a probei filtratului pe un mediu nutritiv.

Principalele tipuri de filtre sînt: de sticlă, de azbest, ceramice și cu membrană.

Filtrele de sticlă. Sînt confecționate din sticlă specială pulverizată și apoi supusă la temperaturi înalte, cînd particulele se sudează între ele și rezultă așa-numita sticlă sinterizată. Discurile sinterizate se aplică pe pîlnii de formă și mărime corespunzătoare. Aceste filtre sînt clasificate în funcție de mărimea porilor (nr.1 – nr.5). Filtrul nr.5 cu dimensiunea porilor $0,7-1,5 \mu\text{m}$ se folosește pentru filtrarea sterilă. Sînt filtre relativ fragile, au o suprafață mică de filtrare și costă scump. După utilizare se supun unui tratament chimic pentru curățire, bunăoară cu soluția de 10% de kaliu bicromat în acid sulfuric concentrat. Apoi se spală cu apă demineralizată.

Filtrele de azbest sînt confecționate din fibre de azbest comprimate în amestec cu alte materiale fibroase, cum ar fi celuloza. Cele mai cunoscute după hotare sînt filtrele Seitz, categoriile EK și EKS, care au formă de discuri, ce se atașează la pîlnii speciale prevăzute cu garnituri pentru montarea la recipiente.

Aceste filtre asigură o filtrare destul de rapidă, au tendința redusă la înfundare, fiind superioare filtrelor de ceramică sau de sticlă, în special pentru soluții vîscoase. Nu pot fi folosite pentru soluții alcoolice sau uleioase.

Din filtrele utilizate la noi se poate menționa filtrul Salnikov (FS). Partile principale ale filtrului (fig. 227) FS sînt corpul, alcătuit din două capace (2, 4) cu ștuțuri de alimentare și rame (5) (3 sau 7 bucăți) cu site (1) și ștuțuri de evacuare – (3). Pentru filtrare sînt servite discurile de azbest cu diametrul de 300 mm. Discurile se atașează între rame și capace.

Capacele cu ramele se assemblează cu ajutorul prizonului (7) și piuliței-fluture (9). Soluția filtrantă se alimentează prin ștuț (8), trece prin discurile de azbest, nimerește în spațiul dintre site și se evacuează afară prin ștuțurile ramelor (3). Filtrul Salnikov lucrează sub presiune. Înainte de lucru filtrul etanșat se sterilizează.

Filtrele din ceramică sînt confecționate din porțelan poros sau Kizelgur. Au formă cilindrică, de aceea se numesc și bujii sau lumînări filtrante. Tipurile

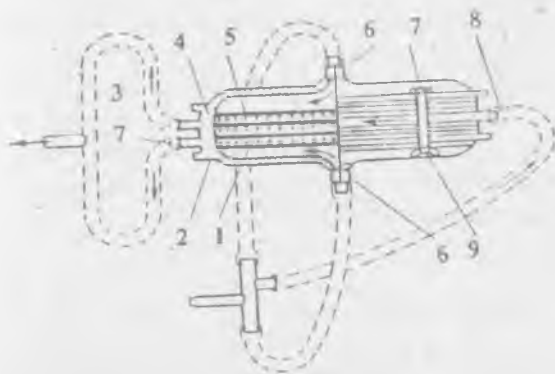


Fig. 227. Filtrul Salnikov. Lămurire în text

clasice sînt filtrele Chamberland și Berkefeld. Filtrarea se poate face de la exterior către interior (f.Chamberland) sau invers (f.Berkefeld), folosind vidul și presiunea. Filtrarea pe partea externă este mai avantajoasă pentru că filtrul se curăță mai ușor.

Industria livrează bujii de porozitate diferită: F_1 ($4,5-7 \mu m$), F_2 ($2,5-4,5 \mu m$), F_3 ($1,9-2,5 \mu m$), F_5 ($1,3-1,9 \mu m$), F_7 ($0,9-1,3 \mu m$) și F_{11} ($0,9 \mu m$). Filtrele F_1 și F_2 servesc pentru filtrarea preliminară, cu ele se obțin soluții transparente, însă nesterile. Filtrul F_3 reține microorganismele observate la microscop și sporii bacteriilor. Filtrele mai fine rețin și spori. Bujile sînt cu afit mai eficace, cu cît porii lor sînt mai uniformi. Microfisurile scot imediat bujiile din întrebuințare. Printr-o bujie se poate filtra numai o singură soluție. Regenerarea se face cu vapori la autoclavă sau prin calcinare.

Filtrele cu membrană. Sînt confecționate din diferite tipuri de celuloză sau esteri de celuloză. Se prezintă într-o gamă mare de porozități, cele folosite pentru sterilizare avînd dimensiuni de $0,2-3,0 \mu m$. Sînt subțiri ($100 \mu m$) și necesită atenție la manipulare. Pot fi sterilizate prin autoclavare. Filtrele cu membrană se aplică pe suporturi metalice rezistente, de sticlă sinterizată sau de materiale plastice. Pentru a evita colmatarea, se execută o prefiltrare printr-un filtru cu dimensiuni mai mari. Se prezintă sub forme diferite de ronde, foi, cartușe etc. Cele mai cunoscute sînt fabricate de Millipore și se prezintă cu 12 dimensiuni ale porilor de la $8 \mu m$ pînă la $0,01 \mu m$.

Se produc filtre de membrane tip Vladipor în formă de discuri de diferite diametre din acetat de celuloză tip MFA.

Porii traversează vertical grosimea filtrului, iar pe fiecare cm^2 se găsesc milioane de pori capilari. Porii ocupă 80% din volumul total al filtrului.

Filtrele cu membrană au o răspîndire apreciabilă, deoarece au o capacitate mare de reținere a microorganismelor, nu influențează soluțiile, sînt disponibile într-o mare varietate de forme și porozități.

Sterilizarea prin filtrare are avantaje însemnate, deoarece se lucrează la rece, se produce în același timp o clarificare a soluțiilor și poate fi aplicată pentru volume mari de lichid. Metoda necesită însă asocierea unor manopere de lucru rigurose aseptice și un personal bine pregătit.

30.6.4. Metoda sterilizării cu radiații

Radiațiile ultraviolete sînt utilizate din vremuri. În calitate de sursă se folosesc lămpile cu vaporii de mercur. Această metodă este destinată îndeosebi distrugerii microorganismelor din spațiile de lucru, unde se efectuează operațiile aseptice.

Altă metodă de sterilizare prezintă iradiația articolelor în ambalajul finit, efectuată cu instalație gama, acceleratori de electroni și alte surse de radiație ionizată în doza de 25 kGr (2,5 Mrad) sau alte doze, în funcție de condițiile concrete (contaminare microbiană a producției pînă la sterilizare, radiorezistența contaminatelor, mărirea coeficientului siguranței sterilizării). Sterilizarea se face conform instrucțiilor aprobate în mod legitim pentru fiecare articol. Metoda sterilizării cu radiații este recomandată pentru articole din mase plastice, articole unidoze în ambalajul lor, materiale pentru pansament, a unor substanțe medicamentoase și alte produse medicale.

30.6.5. Lipsa particulelor insolubile

Soluțiile injectabile trebuie să fie lipsite de particule insolubile. Prin particule insolubile se înțeleg particule de substanță activă nedizolvate, particule străine, componente ale materialului filtrant (fibre de celuloză, de azbest), particule de sticlă de la fiole sau flacoane sau particule de cauciuc desprinse din dopuri. La acestea se pot adăuga contaminanți din aerul înconjurător. În toate cazurile amintite anterior avem de a face cu contaminanți exogeni. În principiu, există și așa-numiți contaminanți endogeni, impurități solide care apar după prepararea în perioada de stocare. În această categorie se

pot menționa particulele insolubile, care se precipită datorită alcalinității sticlei și se cristalizează din soluții saturate.

Soluțiile perfect limpezi sînt obținute numai cu eforturi tehnice deosebite. De aceea, există o anumită toleranță în privința limitei mărimii particulelor străine. După sterilizare fiolele spălate de metilen albastru se șterg cu un ștergar și se îndreaptă la rebutare. Se face rebutarea ambalajului (fiole, flacoane etc.) cu ochiul liber într-o incintă întunecată. Articolele sînt luminate cu un bec de 40–60 W. Fiecare fiolă este privită în raza de lumină pe fond negru și alb. Fiolele de cîteva ori se răstoarnă, apoi lin se întorc privindu-le pe fondul alb și negru la lipsa particulelor insolubile. Metoda este subiectivă, destul de greu de aplicat și nu duce la rezultate sigure.

Cu acest scop poate fi folosită instalația tip KVLC–10 de la linia automată de dozare "Strunck". Linia este înzestrată cu lentile care asigură o mărire de 10 ori. În zona de control preparatele injectabile se alimentează automat. Articolele se rotesc 2 sec., apoi se opresc, iar soluția continuă rotația. Soluțiile injectabile se luminează dedesubt cu un bec de 40 W.

În timpul cînd articolul se află între sticla mată (dedesubt) și fondul negru (dintr-o parte), controlorul rebutează soluția.

Există metode mai perfecționate cum ar fi trecerea flacoanelor de perfuzii prin fața unor celule fotoelectrice care depistează impurități solide.

Fiolele examinate se culeg direct în jgheabul mașinii de ambalare și signare.

30.6.6. Controlul sterilității

Pe teste speciale de microorganisme se stabilește prezența sau lipsa acțiunii antimicrobiene a substanțelor medicamentoase sau auxiliare. Cînd se descoperă acțiunea antimicrobiană, se folosesc inactivatori, de exemplu, pentru sulfanilamide – acidul paraaminobenzoic, pentru peniciline și cefalosporine – penicilinaza ș. a. Dacă inactivatorul lipsește, se folosește metoda filtrării prin membrană pentru separarea substanțelor antimicrobiene. Pentru controlul sterilității în cazul sterilizării termice se folosesc 10 fiole, pentru alte metode cantitatea minimă a probelor se determină după formula: $n = 0,4 \sqrt{N}$, unde n – numărul fiolelor pentru control, N – numărul total de fiole în seria cercetată. Numărul probelor trebuie să fie în limitele 3–40 fiole. În funcție de volumul conținutului fiolei se schimbă cantitatea înșămînțării. De exemplu, la un volum de 1–4 ml pentru înșămînțare se ia 1 ml, 5–19 ml – 2 ml ș. a. m. d. Solu-

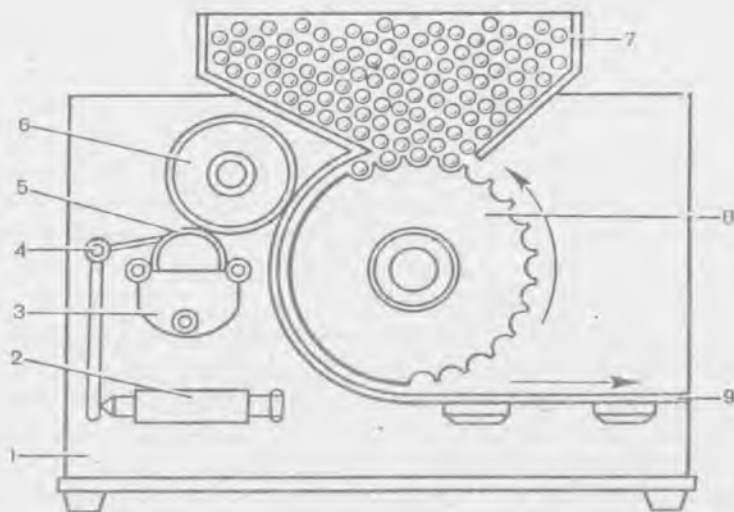


Fig. 228. Signarea fiolelor: 1 — corp; 2 — dispozitiv de reglare; 3 — baie cu vopsea; 4 — racletă; 5 — cilindru ofset; 6 — cilindru ofset; 7 — buncăr; 8 — rotorul alimentării cu fiole; 9 — ghidaje

ția se incubează 14 zile la temperaturile corespunzătoare, făcând observații zilnic. Când se observă dezvoltarea microorganismelor măcar într-o eprubetă, cercetările se repetă pe același număr de fiole. Și numai în lipsa creșterii la însămînțarea repetată seria se consideră sterilă. Metoda filtrării prin membrană se recomandă în cazul când substanța medicamentoasă posedă o activitate antimicrobiană evidentă și pentru controlul soluțiilor în volume mari (mai mult de 100 ml).

30.7. SIGNAREA ȘI AMBALAREA FIOLELOR

Denumirea și concentrația produsului se imprimă pe peretele fiolei. În prezent pentru fiolele de 1 ml se folosesc linii automate în care sînt asamblate blocul pentru confecționarea cutiilor de tipul "capac deschis" și cel pentru signarea fiolelor. Blocul semnării fiolelor este prezentat în fig. 228.

Fiolele examinate din buncărul (7) nimeresc în cuiburile rotorului de alimentare (8), de unde, trecînd zona de contact cu cilindru ofset pe care este imprimată denumirea produsului, se signează și mai departe trec pe ghidajul (9), de unde sînt colectate în cutii de carton pentru ambalarea deplină.

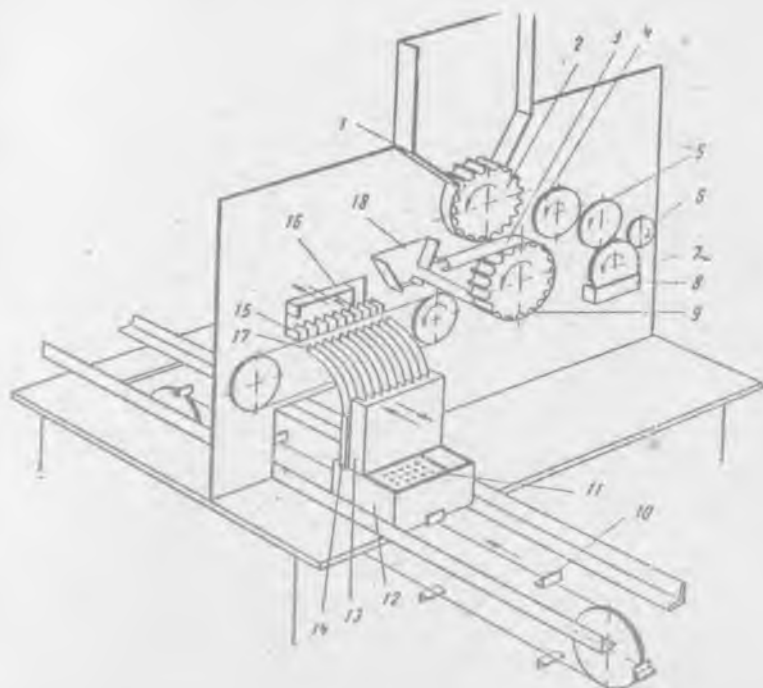


Fig. 229. Automat pentru aranjarea fiolelor în cutii. Lămurire în text

Unele întreprinderi și firme de peste hotare folosesc metoda aplicării unor etichete pe fiole în stadiul final înainte de ambalare, mai ales în cazul sticlei colorată în brun.

Pe cutii se încheie eticheta ce poartă denumirea preparatului, volumul și concentrația soluției, numărul de fiole în cutie, seria preparatului, numerele analizelor chimice și bacteriologice, de asemenea denumirea ministerului (departamentului), firma (asociația) și semnul mărfii.

Există automate originale pentru aranjarea fiolelor de 1–2 ml în cutii de 50–100 fiole. Automatul (fig. 229) este alcătuit din mașinile de signat și aranjat, asamblate între ele cu un buncăr intermediar de alimentare (18) și montate pe o masă cu panou înclinat. Toba 2 primește fiolele din buncăr (1) și le transmite tobei 9. Arcul 3 strânge fiolele la clișeu (4), care imprimă pe fiolă inscripția cu vopsea ce se usucă ușor. Vopseaua se află în baia 8, de unde se ia cu valțul plutitor (7), se curăță cu rola (6) și prin valțul de transmisie (5)

se unge pe clișeu (4). Fiola signată nimerește la buncărul intermediar (18), de aici este transportată spre împingătorul (16), care este mișcat de transportorul ciclic cu cuiburi (15). În momentul opririi transportorului, fiola se împinge în mecanismul de aruncare a ghidajului prismatic (17). În mecanismul de aruncare fiolele sînt fixate cu capilarele spre cutie (12) între o placă imobilă (14) și planca prismatică mobilă (13). Cutia (12) are două grătare (11), instalate unul deasupra altuia, cu găuri, numărul cărora corespunde numărului fiolelor de ambalat. Pe ghidajul transportorului (10) care lucrează ciclic se aduce cutia sub mecanismul de aruncare. În momentul stopării cutiei fiolele intră cu capilarele în orificiile ei. După ce un rînd de orificii este împlinit, cutia se mișcă la următorul rînd, apoi la al doilea, al treilea etc. pînă la umplere, după ce nimerește la următoarea operație.

30.8. REGENERAREA SOLUȚIILOR DIN FIOLELE REBUTATE

Fiolele depistate la diferite stadii ale procesului tehnologic (umplere, sudare, sterilizare, rebutare) se culeg în jgheaburi aparte și se transmit la regenerare. Regenerarea constă în aceea, că din fiole se scoate soluția, care, după controlul analitic și filtrare, se utilizează din nou.

Astfel, în principiu, am privit întregul ciclu tehnologic de preparare a soluțiilor înfiolate – de la începutul preparării soluțiilor injectabile pînă la cutiile cu producția finită în fiole. Schema principală a acestui ciclu este prezentată în fig. 230.

30.9. CONTROLUL CALITĂȚII PREPARATELOR INJECTABILE

Controlul de calitate cuprinde cercetarea materiilor prime, a produsului în fazele intermediare de lucru și controlul calității produsului finit.

Controlul materiilor prime se face după criterii generale întîlnite și la alte grupe de preparate și are la bază prevederile farmacopeii, ale documentelor tehnice de normare și monografii temporare. Pentru unele substanțe sau solvenți se urmărește și controlul pirogenității. La produsele care se lucrează aseptice se folosesc materii prime sterile.

În timpul procesului de lucru controlul este o sarcină obligatorie de mare răspundere a oricărui producător. Fiecare fază de lucru presupune respectarea

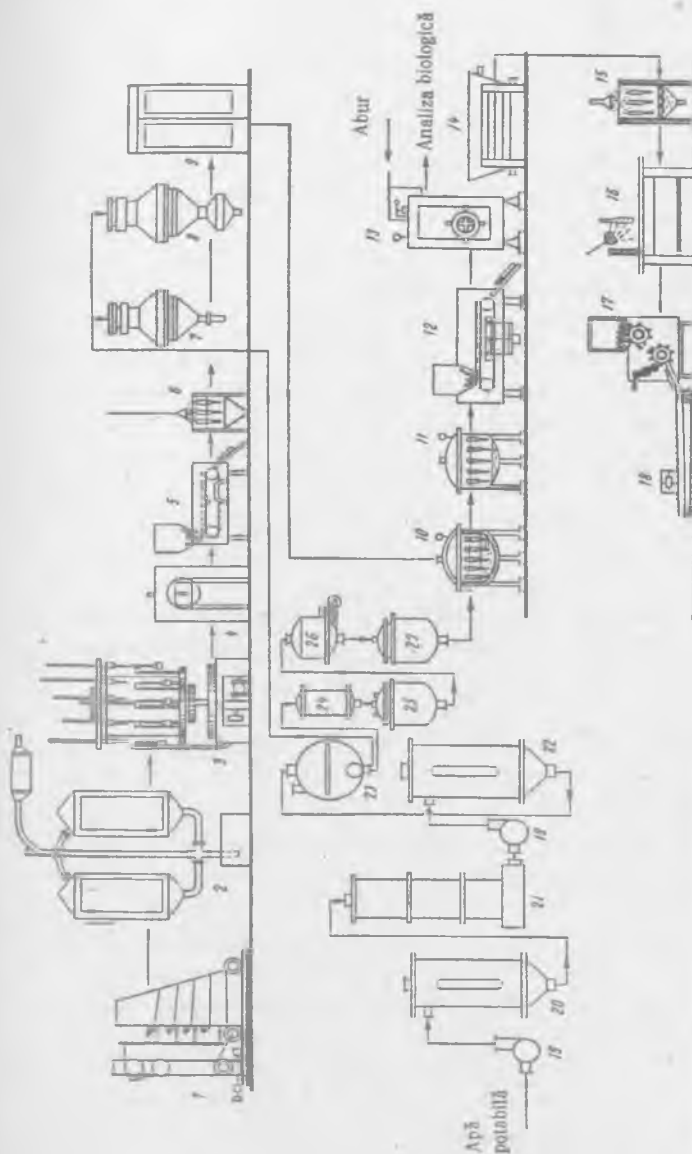


Fig. 230. Schema principală a lăfolării: 1 — calibrarea tuburilor; 2 — camera de spălare și uscarea tuburilor; 3 — semiautomat pentru fabricarea fiolelor; 4 — cuplor pentru recacerea fiolelor; 5 — automat pentru deschiderea fiolelor; 6 — spălarea exterioară a fiolelor; 7 — dispozitive pentru sonorizarea fiolelor; 8 — semiautomat pentru spălarea interioară sub vid; 9 — etuvă pentru uscarea fiolelor; 10 — aparat pentru umplerea fiolelor; 11 — aparat pentru așlarea soluției din capilare; 12 — automat pentru sudarea fiolelor; 13 — autoclav sterilizatoare; 14 — baie pentru controlul etanșității; 15 — spălarea cu duș a fiolelor; 16 — masa de control vizual ai particulelor insolubile; 17 — automat pentru semnarea fiolelor; 18 — linia de ambalare; 19 — pompa de apă; 20 — coloana de filtrare cu cationit; 21 — degazatorul carbonului dioxid; 22 — coloana de filtrare cu anionit; 23 — montaj pentru apa demineralizată; 25 — reactor pentru prepararea soluțiilor injectabile; 26 — filtru cu presiune; 27 — colector pentru soluția injectabilă purificată

cu strictețe a anumitor reguli pentru ca produsul să nu aibă de suferit. Deși probele la care pot fi supuse produsele finite sînt numeroase, nu în toate cazurile se pot depista defecțiuni ale modului de fabricație. De aceea se pune accentul din ce în ce mai mult pe așa-numitul control integral al produsului, a cărui calitate este garantată de producător.

Controlul produsului finit cuprinde numeroase probe de natură fizico-chimică, biologică, microbiologică sau clinică.

Testele chimice se referă la identificarea și dozarea substanțelor medicamentoase.

Testele biologice se execută pe animale pentru anumite produse, la care nu se poate face o determinare prin metode chimice.

Testele de sterilitate sînt executate după farmacopee, după normele prevăzute de monografia "Controlul sterilității" (FS. ed. XI, vol. 2, p. 187) care folosește anumite norme de cultură pentru a depista eventualele microorganisme.

Determinarea volumului fiolelor este o probă prevăzută de FS XI, vol. 2, p. 141.

Testul de claritate se referă la prezența impurităților insolubile. În afară de aceasta, soluțiile trebuie să fie transparente, în comparație cu apa pentru injecții sau solvenții corespunzători, dacă nu sînt alte cerințe în monografia particulară.

Culoarea se cercetează prin compararea cu etaloane de culoare, în dependență de monografia "Determinarea culorii lichidelor" ori a cerințelor monografiilor particulare.

Testul toxicității se determină după normele prevăzute de "Controlul toxicității" (FS XI, vol. 2, p. 182), conform cerințelor și dozelor-test, indicate în monografii particulare.

Controlul impurităților pirogene. Este o probă specifică care se aplică în mod obligatoriu la toate substanțele medicamentoase administrate parenteral cu volumul unei doze de 10 și peste 10 ml, de asemenea la doze mai mici, cînd este indicația monografiei particulare.

Controlul se face conform monografiei "Controlul impurităților pirogene" (FS XI, vol. 2, p. 183) și conform dozelor-test, indicate în monografiile particulare. Testul de depistare a substanțelor pirogene se practică pe iepuri de experiență, selecționați după anumite criterii.

În farmacopee este prevăzută metoda urmăririi temperaturii animalelor de experiență după administrarea unui medicament injectabil. Testul prevede ca temperatura să nu se ridice mai sus de 0,6°C.

O altă metodă este urmărirea numărului de globule albe după injectare. La iepuri numărul de globule albe este în mod normal 11 000/ml și scade după injectarea unui produs pirogen la 4 000/ml.

În ultimul timp s-a introdus testul *Limulus*, un test mai rapid. Se folosește un extract dintr-un crab marin *Limulus polyphemus*, care în prezența substanțelor hipertermizante se gelificază. Testul nu este sigur, deoarece nu reacționează la toate categoriile de impurități pirogene.

30.10. ANALIZA PARTICULELOR

Analiza particulelor străine se face în condițiile prevăzute de controlul vizual al fiolelor. Încercarea de a realiza un control sistematic standardizat este greu de realizat. Analiza microscopică permite cunoașterea numărului, mărimii și naturii particulelor insolubile, deși este o metodă greu de aplicat, poate fi utilă pentru supracontrol sau pentru a trage concluzii asupra sursei de impurificare.

Testele "Determinarea masei medii pentru substanțele medicamentoase solide", "Determinarea dozării uniforme", cât și "Analiza suspensiilor parenterale" se fac conform monografiei particulare "Forme medicamentoase injectabile" (FS XI, vol. 2, p. 142–143).

30.11. NOMENCLATURA CONTEMPORANĂ A SOLUȚIILOR INJECTABILE ȘI PARTICULARITĂȚILE TEHNOLOGIEI LOR

Majoritatea soluțiilor înfiolate sînt destinate pentru injecții. Din cele administrate extern pot fi menționate soluția de iod alcoolică 5% în fiole de 1 ml, soluția de amoniac 10% cîte 1 ml și soluția de gramicidină C alcoolică 2% în fiole cîte 5 ml. Soluțiile de iod și amoniac se prepară în condiții obișnuite, cele de gramicidină – aseptice.

Aproape toate soluțiile injectabile reprezintă soluții apoase ale substanțelor medicamentoase. De aceea, de regulă, se înfiolează în fiole de marca SN-1 și SN-2.

Dacă la baza clasificării soluțiilor apoase injectabile va fi pus caracterul principal al calității – stabilitatea, atunci toate soluțiile pot fi împărțite în două grupe: 1) soluții de substanțe medicamentoase, care la înfiolare și stocare

nu cer o stabilizare specială; 2) soluții de substanțe medicamentoase care la înfiolare și stocare cer stabilizare și alte forme de protecție.

30.11.1. Soluții apoase, înfiolate fără stabilizare

Vom reveni numai la unele preparate din această grupă, deoarece ele sînt descrise pe larg în farmacopeea în vigoare și alte documente tehnice de normare.

Soluțiile de bemegridă și cianocobalamină se prepară pe soluție izotonică 0,9% natriu clorid cu scopul de a le izotoniza, soluția de natriu arsenat – prin adaos de acid arsenic în raportul: 6,8 g natriu arsenat și 1,6 g acid arsenic (în recalcul de 100% la 1 l soluție).

Sînt particularități și la prepararea soluției de calciu gluconat. Soluția acestuia înainte de înfiolare se fierbe timp de 3 ore cu refrigerent ascendent. Prin fierberea îndelungată preparatul se purifică de impurități ale calciului oxalat, care de altfel va cădea în precipitat după sterilizare.

La stocare soluția de bemegridă (mai ales la temperaturi joase) elimină în precipitat cristale de bemegridă. La încălzire pînă la 50°C cristalele se dizolvă.

Pentru a prepara soluții stabile de eufilină (2,4%) se folosește preparat special pentru injecții cu un conținut de etilendiamină de 18–22 în loc de 14–18%, iar apa pentru injecții se fierbe adăugător pentru a fi lipsită de carbon dioxid. Aceste particularități sînt necesare pentru a evita hidroliza eufilinei.

La majoritatea preparatelor din această grupă soluțiile se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C timp de 30 min. Regimul sterilizării altor preparate este următorul.

Soluția de bemegridă – sterilizarea cu vapori sub presiune la 105–110°C timp de 30 min.

Soluția de calciu clorid – sterilizarea cu vapori sub presiune la 120°C timp de 15–20 min. (sau cu vapori fluenți – 30 min.) Soluția de calciu gluconat – sterilizarea în autoclavă, la 110°C timp de o oră.

Soluția de tiamină clorid poate fi sterilizată cu vapori sub presiune la 120°C, micșorînd astfel expoziția pînă la 15 min.

Soluția de glucoză cu albastru de metilen se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C o oră. Procesele de oxidare nu au loc în așa soluție, deoarece rolul antioxidantului îi revine albastrului de metilen, care posedă proprietăți de oxido-reducere.

Soluțiile de hexametilentetramină la temperatura obișnuită sînt relativ stabile. La ridicarea temperaturii are loc hidroliza hexametilentetraminei, de

aceea soluțiile ei se prepară în asepsie, fără sterilizare. Preparatul folosit pentru injecții trebuie să fie de calitate mai superioară decât cel farmaceutic (lipsit de amine, săruri de amoniu și paraformă).

30.11.2. Soluții apoase care necesită diferite forme de protecție

Soluțiile substanțelor puțin stabile sînt înfiolate în curent de gaze inerte: azot, carbon dioxid, argon. Cînd înfiolarea se face cu seringă, fiolele înainte de umplere sînt suflate cu ajutorul seringii cu gaz inert.

Metoda înfiolării sub vid în mediu de gaz inert (bunăoară, CO_2) se utilizează după schema (fig. 231) propusă de F.A.Konev și I.N.Kurcenko.

Preparatul cîntărit se dizolvă în apă pentru injecții prin amestecarea pneumatică a carbonului dioxid, trecut prin soluție în vasul (1). După aducerea la nominal, soluția prin pompa (2) automat se trece în vas (4) prin filtrul HNIHFI (3). În vas (4) pe tot parcursul înfiolării se suflă carbon dioxid cu viteza de 1–1,5 l/min. Din vas (4) soluția se trece nemijlocit în aparatul cu vid (5) pentru umplerea fiolelor. Casetele cu capilarele fiolelor îndreptate în jos se introduc în

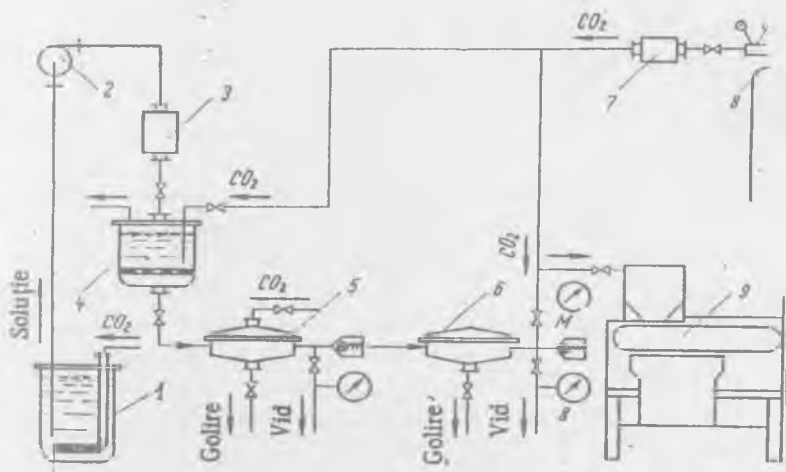


Fig. 231. Schema principală de înfiolare a soluțiilor injectabile în mediu de carbon dioxid. Lămurire în text

aparatură cu vid pentru umplere, în care se creează un vid de 53329–66661 N/m². După umplerea aparatului cu cantitatea necesară de soluție cu ajutorul carbonului dioxid se stinge vidul și fiolele se umplu cu soluție. Apoi caseta cu fiole cu capilarele în sus se introduce în aparatul (6), unde sub presiunea carbonului dioxid de 1 atmosferă tehnică se împinge din capilare soluția. Capilarele fiolelor se spală cu un duș de apă, apoi din nou se creează vid (presiune reziduală 666–1333 N/m²), care se stinge cu CO₂. Când vidul în linie este de cca 21331,5 N/m², trebuie de 5–6 ori de creat și de stins vidul cu carbon dioxid. În aparatul (6) se creează un surplus de presiune de CO₂ în valoare de 2 atmosfere tehnice, și fiolele cu soluția se mențin 2 min. La expirarea timpului presiunea se stinge, aparatul (6) se deschide și fiolele se trec la semiautomatul (9) pentru sudare. Timpul sudării nu trebuie să depășească 2 min. după extragerea fiolelor din aparatul (6). Astfel conținutul carbonului dioxid deasupra soluției nu trebuie să fie mai jos de 90%. Conținutul carbonului dioxid în fiole este mai stabil, dacă în timpul sudării în buncărul nașinii de sudare se creează un curent de gaz inert. F.A.Konev și I.N.Kurcenko au demonstrat siguranța protecției gazează pe exemplul soluțiilor oficinale de papaverină hidrocloridă, tiamină cloridă și glucoză (40%) cu acid ascorbic (1%). Înainte de aceasta a fost stabilit că acidul ascorbic, acizii tartric și clorhidric, natriul clorid, rongalita, natriul metabisulfid, EDTA de calciu și natriu, tioureea, trilonul B nu stabilizează suficient preparatele prin înfiolarea lor după tehnologia clasică obișnuită. Eficace s-a dovedit a fi carbonul dioxid ca stabilizator, care asigură stabilitatea soluțiilor preparatelor sus-menționate timp de 2 ani.

Protecția cu aburi. Pe baza cercetărilor efectuate, F.A.Konev a elaborat o schemă principală de înfiolare în flux tehnologic continuu (fig. 232).

Fiolele după tăierea capilarelor (1) se cufundă deplin cu capilarele în sus în vasul (2) cu apă, înzestrat cu emițători ultrasonori. Sub acțiunea ultrasonoră fiolele se umplu imediat cu apă și tot aici se sonorizează adăugător. După aceasta fiolele se întorc în poziția cu capilarul în jos și se îndreaptă în cameră, unde mai întâi se spală exterior cu dușul (3), apoi prin condensarea vaporilor – suprafața interioară. În timpul ieșirii apei din fiole ultimele sînt supuse vibrațiilor (4). După spălare fiolele se îndreaptă în cameră pentru umplerea dozată cu soluție prin condensarea vaporilor (5) și sudare (6). Apa folosită la spălare se filtrează continuu (7) și se reîntoarce în lucru. Înainte de sudare fiolele se răcesc nițel, pentru ca soluția să fie înlăturată din capilare. După aceasta vârful lor se cufundă în vasul cu masa plastică (6) și imediat fiola se întoarce în pozi-

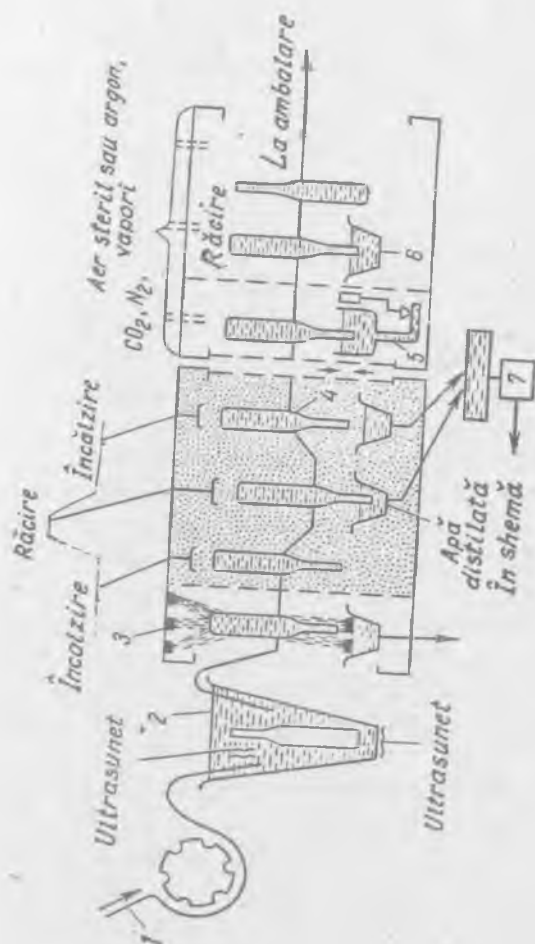


Fig. 232. Schema principală de infiolară a soluțiilor injectabile pe baza metodei de condensare a vaporilor

ția cu capilarul în sus. Picăturile masei plastice, menținute pe vârful capilarului, se răcesc și se întăresc – fiolele se închid ermetic. Sudarea fiolelor poate fi efectuată prin metoda obișnuită și în atmosferă de gaz inert sau vapori.

Avantajul acestei metode constă în crearea unui ciclu tehnologic unic pentru cele mai responsabile stadii de înfiolare (spălare, umplere, sudarea fiolelor) pe baza metodei condensării vaporilor, utilizând și alte principii eficiente – ultrasunetul, vibrarea. De menționat că procesele tehnologice pot fi efectuate practic în condiții sterile. Pe baza tehnologiei propuse sînt construite aparate, mecanisme și linii.

30.11.3. Soluții cu stabilizatori

Stabilizator – acidul clorhidric. Soluțiile sărurilor alcaloizilor și ale unor baze organice, după cum s-a mai menționat, necesită stabilizarea cu acid clorhidric. Fiind formate din baze slabe și acizi puternici, sărurile alcaloizilor în soluțiile apoase, de obicei, provoacă o reacție slab acidă, care este condiționată de hidroliza sărurilor alcaloizilor.

Pe măsura spălării sărurilor dizolvate din sticla silicată și hidroliza lor concentrația ionilor de hidrogen în soluție începe să se micșoreze; totodată are loc acumularea ionilor de hidroxil, ca rezultat pH-ul soluției crește. Procesul dat este activat prin sterilizarea posterioară și la stocare. Dacă procesul nu va fi oprit, atunci bazele de alcaloizi acumulate în soluție încep să cadă în precipitat. Totodată mediul bazic va duce la distrugerea alcaloizilor baze, care decurge diferit. De aceea la soluțiile sărurilor alcaloizilor trebuie de adăugat la vreme acid liber; atunci surplusul de ioni de hidrogen va micșora disocierea apei, va neutraliza hidroliza sărurilor și astfel va îndrepta echivalentul reacției în stînga.

Prin adaosul acidului clorhidric se prepară soluțiile următoarelor săruri de alcaloizi și ale unor baze organice (tab. 23).

Toate soluțiile enumerate se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C timp de 30 min.

În mod original se prepară soluția de tetacină de calciu, utilizată în calitate de detoxicant.

Sarea dinatriu a EDTA se ia în recalcul după substanță uscată. Ionul de calciu se introduce sub formă de calciu carbonat (34 g la 1 l). Acidularea se face cu 8 ml de acid clorhidric diluat.

Preparatul	Concentrația, %	Volumul, ml	pH-ul soluției	Cantitatea acidului de 0,1 M, ml/l
Atropini sulfas (A)	0,1	1	3,0–4,5	10
Cytitonum	0,15	1	7,0–7,5	55
Novocainum	0,25; 0,5; 1,0; 2,0	1; 2 5; 10	3,8–4,5 — " —	q.s. pînă la pH 3,8–4,5
Omnoponum (A)	1	1	2,5–3,5	9,7–9,8
Strychnini nitras (A)	0,1	1	3,0–3,7	10
Tetacinum calcii	10	10; 20	5,0–7,0	8 ml HCl
Scopolamini hidro- bromidum (A)	0,5	1	2,8–3,0	20

30.11.3.1. Stabilizarea cu acid clorhidric și natriu clorid

Se folosește pentru soluția de glucoză de 5%, 10%, 25% și 40% pentru injecții (cite 10, 20, 25 sau 50 ml).

Soluțiile de glucoză sînt comparativ instabile la stocare îndelungată. Factorul primordial care determină stabilitatea glucozei în soluție este pH-ul mediului. La pH de 1,0–3,0 se formează o aldehydă heterociclică – oximetilfurfuralul, care condiționează colorarea soluției în galben. Între pH-ul 3,0–5,0 toate reacțiile de descompunere a glucozei sînt mai lente. O dată cu creșterea pH-ului (peste 5,0) mecanismul descompunerii se complică și mai mult (ruperea lanțului glucozei și formarea acizilor organici). În afară de aceasta, procesul descompunerii glucozei în soluție se accelerează de urmele metalelor grele (Fe, Cu). Cu scopul măririi stabilității glucozei soluțiile ei preliminar sînt prelucrate cu cărbune activat (pentru o purificare de metalele grele și de produsele descompunerii colorate a glucozei) și se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0.

Tehnologia preparării soluției este următoarea. În apa pentru injecții se dizolvă glucoza anhidră și natriu clorid (la 1 l soluție 0,26 g natriu clorid și 0,1 N soluție de acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0). Se încălzește soluția pînă la fierbere și se fierbe 15 min., apoi se răcește pînă la 60°C, se prelucrează cu cărbune activat timp de 30 min. amestecînd-o și se filtrează cărbunele cu filtrul Nutsche. Filtratul se acidulează cu acid clorhidric pînă la pH 3,0–4,0, din nou se filtrează prin filtrul HNIHFL și se dozează în fiole de sticlă neutră. Sterilizarea – cu vapori sub presiune la 119–121°C timp de 5–7 min.

30.11.3.2. Stabilizatorii natriul hidroxid și natriul hidrocarbonat

Acești stabilizatori sînt folosiți la înfiolarea soluțiilor sărurilor acizilor slabi și bazelor puternice. Prin adăugarea bazelor se neutralizează reacția de hidroliză a acestor săruri în soluții apoase.

Soluția de acid nicotinic 1% pentru injecții (1 ml). Mediul acid al soluției se neutralizează prin adăugarea a 7 g de natriu hidrocarbonat la 1 l de soluție; pH 5,0–7,0.

Soluția de cafeină natriu benzoat de 10 sau 20% pentru injecții (1 ml). Se stabilizează cu 4 ml de natriu hidroxid 0,1 N la 1 l soluție; pH 6,8–8,5. Lista B.

Soluția de natriu tiosulfat 30% pentru injecții (5, 10 și 50 ml). Se stabilizează cu 20 g natriu hidrocarbonat la 1 l soluție; pH 7,8–8,4.

30.11.3.3. Stabilizatori antioxidanți

Reacția de oxidare (autooxidare) în soluțiile injectabile are loc sub acțiunea oxigenului din atmosferă. Ca rezultat în soluții pot apărea așa fenomene ca schimbarea culorii, căderea precipitatelor substanțelor nou-formate etc. Autooxidarea este caracteristică substanțelor care conțin atomi de hidrogen mobili, care sub acțiunea factorilor energic sensibili (lumină, căldură etc.) se desprind de la molecula substanței, formînd așa-numiții radicali liberi.

Dinamica reacțiilor de autooxidare depinde de un șir de factori: pH-ul mediului, cantitatea oxigenului, acțiunea agenților de sensibilitate, prezența impurităților ce acționează catalic. Alegerea unui pH optim, asigurarea protecției de lumină, micșorarea cantității de oxigen dizolvat în faza lichidă – iată metodele de protejare a substanțelor medicamentoase de autooxidare. După cum s-a menționat mai sus, micșorarea cantității oxigenului dizolvat în mediul lichid se atinge de asemenea prin înfiolarea în mediu de gaze inerte și vapori.

Se practică pe larg de asemenea folosirea așa-numiților antioxidanți: 1) reductori – substanțe cu un potențial negativ de oxidoreducere; 2) catalizatori negativi.

Dintre agenții de reducere fac parte: compuși anorganici ai sulfului (sulfizi și piro-sulfizi), compuși organici ai sulfului – substanțe ce conțin grupa hidrosulfidă SH (acidul *L*-tiolactic, acidul tioglicolic, tioureea etc.), alcoolii și enoli (clorbutanolul, acidul ascorbic), fenoli (hidrochinona, pirogalolul) și alte substanțe. Efectul antioxidanților se bazează pe aceea, că ei posedă atomi de

hidrogen mai mobili decât substanțele care trebuie să fie protejate de oxidare. Energia necesară pentru formarea radicalilor liberi din antioxidanți este cu mult mai mică decât energia cheltuită la acest proces al substanțelor autooxidabile, iar radicalii liberi formați din antioxidant, adsorbind oxigenul, formează compuși mai stabili. Energia eliberată în timpul descompunerii acestor forme peroxide stabile este cu mult mai mică decât cea eliberată de peroxizii obținuți din substanța autooxidabilă. Astfel, această energie este insuficientă pentru a iniția reacții noi; reacțiile lanț, care de obicei au loc la descompunerea peroxizilor, obținuți din substanțe autooxidabile, nu vor avea loc.

Catalizatorii negativi prezintă substanțe, ce formează compuși complecși cu ionii metalelor grele, care sînt catalizatori ai proceselor de oxidare. Dintre ei fac parte EDTA și sărurile lui, 8-hidroxihinolina etc.

Mai jos vom lămuri particularitățile unor soluții ale substanțelor medicamentoase din grupa dată.

Soluția de adrenalină hidrotartrată 0,18% pentru injecții (1 ml) și soluția de noradrenalină hidrotartrată 0,2% pentru injecții (1 ml). Avînd în vedere instabilitatea soluțiilor apoase ale ambelor preparate, FS X propune pentru stabilizare de adăugat natriu metabisulfid (0,1%) și natriu clorid (0,8%). Pentru prepararea soluțiilor stabile se folosește apă pentru injecții proaspăt fiartă, din care este înlăturat oxigenul și alte gaze. Prepararea soluțiilor trebuie efectuată în reactoare, care nu elimină în mediul lichid urme de fier sau alte metale grele. Filtrele de hîrtie preliminar se spală cu apă fiartă acidulată, apoi cu apă curată pentru injecții. Soluțiile apoase ale acestor preparate sînt sensibile la lumină, de aceea ele se dozează în fiole de sticlă neutră brună; pH 3,0–4,5. Lista B.

Soluția de etazol – natriu 10% sau 20% pentru injecții (5 și 10 ml); pH 7,0–8,5. În calitate de stabilizator FS X recomandă de adăugat la soluție rongalită (0,5%), care asigură inoxidarea soluției. Se sterilizează cu vapori fluizi la 100°C timp de 30 min. Rongalita prezintă o substanță cu proprietăți de reducere puternic active.

Soluția de novocainamidă 10% pentru injecții (5 și 10 ml); pH 3,8–5,0. Lista B. Pentru stabilizare se adaugă antioxidant – natriu metabisulfid (0,5%). Sterilizarea cu vapori acuiți la 100°C timp de 30 min.

Soluția de vicasol 1% pentru injecții (1 ml); pH 2,5–3,5. Soluția se prepară cu antioxidanți – natriu metabisulfid (0,1%) și natriu bisulfid (0,2%). În afară de aceasta, în FS X se recomandă de adăugat 1,84 ml soluție de acid clorhidric 0,1 N la 1 l. Se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C timp de 15 min.

Un exemplu de soluție injectabilă folosită cu scop diagnostic este soluția de bilignost 50% (20 ml); pH 7,0–8,0. Pentru prepararea soluției de bilignost de concentrația 50% se iau (la 1 l soluție) 373 g bilignost și 123 metilglucamină. Stabilizarea cu soluția de tetacin de calciu (2 ml la 1 l) și 1 g de natriu hidrogenfosfat. Sterilizarea: cu vapori acuti la 100°C timp de 30 min. La stocare este posibilă căderea în precipitat a cristalelor. În așa cazuri fiolele trebuie încălzite pe baia de apă. Dacă cristalele vor dispărea și soluția va deveni străvezie, iar la răcire pînă la 36–38°C cristalele nu vor apărea din nou, soluția este aptă pentru administrare.

Soluțiile unor substanțe nu se sterilizează. În astfel de cazuri se limitează numai la adăugarea antioxidanților. Din grupa aceasta fac parte soluțiile preparatelor care sînt derivați ai fenotiazinei:

Soluția de aminazină 2,5% pentru injecții (1, 2, 5 și 10 ml); pH 3,5–5,0. Lista B.

Soluția de diprazină 2,5% pentru injecții (2 ml); pH 3,9–4,9. Lista B.

Soluția de imizină 1,25% pentru injecții (2 ml); pH 3,7–4,5. Lista B.

În soluțiile apoase ale acestor substanțe cu scopul stabilizării se adaugă antioxidanți după prescripția: acid ascorbic 2 g, natriu sulfat anhidru – 1 g, natriu metabisulfat – 1 g și natriu clorid – 6 g la 1 litru soluție. Soluțiile de aminazină, diprazină, imizină posedă proprietăți bactericide, de aceea nu e nevoie de sterilizare. Se prepară pe apă proaspăt fiartă pentru injecții în aseptie.

Stabilizarea soluțiilor de aminazină și diprazină se poate efectua cu rongalită și natriu citrat. Rongalita (0,5%) asigură inoxidabilitatea soluției, iar natriul citrat (0,5%) – mărirea constantă a pH-ului 6,0–6,2. Soluțiile sînt valabile 5 ani.

Aminazina, diprazina și imizina au acțiune iritantă și pot provoca dermatite și irita mucoasele. Cu substanțele date se poate lucra numai sub nișa de ventilare și în mănuși de cauciuc. La sfîrșitul lucrului mîinile se spală cu apă rece (acidulată) fără săpun.

30.11.3.4. Soluții cu conservanți

Din grupa aceasta fac parte soluțiile glicozidelor cardiotonice care pot hidroliza și autooxida. Așa procese, în mare măsură, se accelerează o dată cu creșterea temperaturii. De aceea pentru soluțiile glicozidelor cardiotonice uneori puțin se schimbă regimul sterilizării și se folosesc conservanți.

Soluția de celanidă 0,02% pentru injecții (1 ml). Un litru de soluție conține 148 ml etanol 95% și 150 g glicerol. Sterilizarea cu vapori fluenți la 100°C timp de 30 min.; pH 5,5–6,5. Lista A.

Soluția de strofantină 0,05% pentru injecții (1 ml). Conservarea cu 0,1% nipagină și etanol 95% (20 ml la 1 l soluție). Soluțiile, fiind mai puțin stabile, se tindalizează la 70°C câte o oră de câteva ori la un interval de 24 ore; pH 5,0–6,5. Lista A.

Soluția de corgliconă 0,06% pentru injecții (1 ml). Conservarea cu 0,4% clorbutanolhidrat, după ce se sterilizează la 70–80°C câte o oră de două ori la un interval de 24 ore. Lista B.

30.11.3.5. Soluții de substanțe ce au nevoie de protecție combinată

Soluțiile unui șir de substanțe nu pot fi stabile îndeajuns, atunci când la prepararea lor se folosește numai o metodă de protecție. În așa cazuri se trece la forme combinate. Combinarea factorilor de stabilizare poate fi diferită.

Soluția de natriu sulfacil 30% pentru injecții (5 ml). Stabilizarea cu soluție de natriu hidroxid 1 N pînă la pH 7,5–8,5 și natriu metabisulfid (3 g la 1 l soluție). Sterilizarea cu vapori fluenți – 30 min.

Soluția de adrenalină hidrocloridă 0,1% pentru injecții (1 ml); pH 3,0–3,5. Lista B. În calitate de solvent se folosește soluția de acid clorhidric 0,01 N. Soluția este izotonizată cu 0,8% natriu clorid. Ca antioxidant se ia 0,1% natriu metabisulfid. Conservarea – cu 0,5% clorbutanolhidrat. Înfiolarea se face în aseptie. Fiolele de culoare brună.

Soluția de morfină hidrocloridă 1% pentru injecții (1 ml); pH 3,0–3,5. Lista A.

Trebuie de menționat unele particularități la prepararea soluției de morfină. Proprietățile principale ale morfinei, după cum se știe, depind de prezența în moleculă a azotului terțiar. În molecula morfinei există grupa liberă fenolică, care condiționează oxidarea ușoară a preparatului de către oxigenul aerului. Astfel se formează un compus toxic oxidimorfina. Cu scopul de a preîntîmpina oxidarea morfinei soluțiile ei se înfirolează în mediu de gaz inert (CO₂). Oxidarea morfinei, în mare măsură, depinde de pH-ul mediului. În soluțiile acide procesul oxidării încetinește, de aceea pentru stabilizare farmacopeea recomandă de adăugat soluția de 0,1 N de acid clorhidric (10 ml la 1 l de soluție). Soluția se filtrează, se toarnă în fiole de sticlă neutră în curent

de carbon dioxid și se sterilizează, cum a fost arătat mai sus, cu vapori fluenți la 100°C 30 min.

Soluția de izoniazidă 10% pentru injecții (5 ml) cu scopul măririi stabilității trebuie înfiolată în mediu de carbon dioxid cu adaos de metionină (0,1%).

Soluția de acid ascorbic 5% pentru injecții (1, 2, și 5 ml). Datorită prezenței în molecula acidului ascorbic a grupei enole, el are proprietăți puternice de reducere și de aceea în soluții sub acțiunea oxigenului se oxidează ușor, transformându-se în acid dihidroascorbinic. În soluții acide la un pH 1,0–4,0 acidul ascorbic se descompune cu formarea aldehydei furfural, care condiționează culoarea gălbuie a soluțiilor descompuse. De aceea soluțiile acidului ascorbic se prepară în prezența natriului hidrocarbonat, care se adaugă până la pH 6,0–7,0 (se formează sarea acidului ascorbic – natriu ascorbinat). În calitate de antioxidanți se folosesc natriul sulfat (1%) și înfiolarea în curent de carbon dioxid. Sterilizarea – cu vapori fluenți la 100°C 15 min.

30.11.4. Soluții injectabile ale substanțelor radioactive

Soluțiile injectabile ale substanțelor radioactive cu ioni marcați prezintă preparate farmaceutice radioactive, organice sau neorganice, în componența cărora în calitate de "semn" sînt incluși nuclizi radioactivi. Asemenea soluții se numesc preparate radioactive farmaceutice (PRF).

Denumirea PRF este alcătuită din denumirea substanței, pe baza căreia este creat preparatul, și a radionuclidului, cu care este marcată această substanță. Bunăoară, proteinele marcate cu tehneci (99 talbunin), albumina, marcată cu iod (125I – albumin).

PRF pot fi atât diagnostice, cît și curative.

Cu scop diagnostic indicatorii radioactivi pentru prima dată au fost folosiți în 1927 (Blumgart și Weiss), iar din anii 1940 radionuclizii au început să fie folosiți sistematic în medicină.

PRF diagnostice trebuie să aibă o limită optimă de energie γ -iradiere, egală cu 100–200 keV (kiloelectron-volt). La unități mai mici de energie se mărește absorbția ei de către țesuturi. O dată cu mărirea energiei se micșorează eficacitatea înregistrării iradierii.

PRF curative conțin un nuclid, care posedă β -iradiere, și care dă posibilitate de a concentra acțiunea lui în zona patologică la destrucția minimă a țesuturilor.

Folosirea PRF diagnostice se bazează pe principiul indicării compușilor chimici radioactivi. Incorporînd în componența compușilor chimici radionu-

lizii, ultimii nu schimbă componența lor, însă permit a urmări mișcarea PRF în organism prin înregistrarea externă a radiației. Radionuclizii permit a studia direct procesele fiziologice și biochimice, fără a încălca decurgerea lor naturală.

Actualmente se folosesc mai mult de 50 PRF cu scop diagnostic, majoritatea cărora sînt administrate subcutanat și intramuscular. Cercetările în acest domeniu continuă.

Folosirea PRF terapeutice se bazează pe distrugerea țesuturilor patologice prin iradierea lor. Principalul în cazul dat este problema concentrării PRF în zona patologică, ce se atinge ori prin absorbția lui selectivă ori, de exemplu, prin administrarea lui direct în locul patologic. Se folosesc pe larg circa 5 preparate radioactive terapeutice, care se administrează sub formă de injecție în țesuturi, vasele limfatice și intravenos. Acestea sînt coliatul (și alte soluții coloidale) marcat cu itrii 90, (^{90}It -coliat), soluția coloidală marcată cu aur (^{190}Au -soluție coloidală), soluția de natriu iodid marcată cu iod (^{131}J -soluție de natriu iodid) ș. a.

Utilizarea PRF este admisă numai în secții speciale radiodiagnostice prin asigurarea regulilor de securitate radioactivă atît în privința personalului medical, cît și a mediului ambiant.

PRF destinate pentru administrarea parenterală sînt supuse unui control strict. Ele trebuie să fie sterile și să aibă nivelul corespunzător de puritate chimică, radiochimică și radionuclidă.

În practica farmaceutică se folosesc următoarele metode de sterilizare.

Sterilizarea cu vapor este folosită pentru soluțiile apoase etanșate în recipiente în care soluția va fi mai departe transportată și stocată. Pentru sterilizare sînt de ajuns 30 min. la 115°C sau 15 min. la 121°C . Substanțele termolabile, cum sînt, de exemplu, proteinele, nu se pot steriliza în autoclave.

Sterilizarea cu căldură uscată se efectuează la 160°C timp de o oră. Metoda numai în unele cazuri este folosită la PRF, însă este bună pentru sterilizarea vaselor de sticlă.

Sterilizarea prin filtrare. Se folosesc filtre din celuloză sau policarbonat cu dimensiunile porilor 120–450 nm. Pentru PRF mai preferată este filtrarea sub vid în condiții aseptice.

Sterilizarea radioactivă cere iradierea în doze 2,5–3 megarad (25–30 kGr), are întrebuințare limitată în radiofarmaceutică. Metoda este bună pentru sterilizarea seringilor plastice unidoze și a altor materiale analogice, folosite pentru obținerea PRF.

Pirogenele nu pot fi separate sau descompuse complet nici printr-o metodă de sterilizare, de aceea apirogenitatea este asigurată prin folosirea reagenților

apirogeni, solvenților și a vaselor și respectarea cerințelor corespunzătoare la producerea preparatelor injectabile.

Puritatea chimică înseamnă, ce parte din substanța de bază există în preparatul forme chimice cerute.

Puritatea radiochimică este partea radionuclidului, aflat în formă necesară chimică, de exemplu, în ^{131}I -ghipuran. Folosit cu scopul cercetării funcțiilor rinichilor, nu mai puțin de 98% ^{131}I trebuie să fie în formă de ghipuran marcat. Determinarea purității radiochimice se efectuează cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie fină, schimbului de ioni sau al gelcromatografiei, care permite de a separa diferite forme chimice de radionuclid. Deseori un astfel de control cere numai cîteva minute.

Puritatea radionuclidă este partea generală activă a preparatului înnoită cu radionuclidul necesar. Impuritățile radionuclide pot crea supradozarea nedorită și radiația organismului bolnavului, micșorînd exactitatea și distorsionînd rezultatele experimentului. Prezența lor se controlează prin metodele gamaspectrometrice.

Necesitatea preparării urgente a PRF de înaltă calitate, care ar fi administrate fără controlul chimic și biologic, a dus la crearea unor seturi de reagenți. Ultimii conțin toate ingredientele neradioactive necesare pentru aceasta în stare sterilă și se supun analizei depline pînă la utilizarea lor.

Prepararea PRF pe baza unui astfel de set de reagenți cere, de obicei, niște manipulări simple, care trebuie să fie efectuate prin respectarea regulilor aseptice.

Principiile care stau la baza creării și folosirii seturilor de reagenți, sînt ilustrate prin exemplul următor.

Setul pentru soluția coloidală ^{99}Te este alcătuit din trei flacoane cu reagenți apirogeni sterili. Flaconul A conține natriu tiosulfat și gelatină, B – soluția de acid și C – soluția tampon. Pentru prepararea soluției coloidale flaconul A se introduce într-un container de plumb, dopul lui se prelucerează cu un anti-septic și se adaugă la el 5 ml de eluat steril din generatorul ^{99}Te . Amestecul se agită timp de 10–15 sec., din flaconul B se adaugă 1 ml acid, din nou se agită (10–15 sec.) și se introduce flaconul A în baia de apă fierbinte pe 5 min., apoi în timpul următoarelor 5 min. se răcește în apă la temperatura camerei. În sfîrșit, din flaconul C se adaugă 1 ml soluție tampon și peste 15 sec. de agitare preparatul este gata pentru administrare. Principiul setului este bazat pe descompunerea tiosulfatului sub acțiunea acidului și formarea particulelor coloidale ale sulfului, pe care se adsoarbe ^{99}Te . Gelatina are rolul de stabilizator al sistemului coloidal.

PRF nimeresc la consumator în stare sterilă. Prepararea fiecărei porții de PRF pentru administrarea intravenoasă se efectuează sub un control radio-metric prin respectarea regulilor aseptice și antiseptice. PRF sînt administrate în organism în cantități reglementate strict, care asigură garanția rezultatelor la o radiație minimă, care nu va depăși limitele dozelor de radiație permise.

30.11.5. Produse uscate în fiole

O serie de antibiotice, derivați arsenicali, hormoni hipofizari, enzime, care se descompun în prezența apei, se condiționează sub formă uscată în flacoane speciale cu gît larg și dop de cauciuc. Dizolvarea se face în momentul administrării lîngă patul bolnavului. De asemenea o serie de produse opoterapice se deshidratează, se usucă sub vid și se livrează în stare uscată în fiole.

O altă metodă este liofilizarea unor soluții în fiole care se închid. Alte exemple se întîlnesc la preparatele de plasmă, uree etc.

30.11.6. Preparate parenterale cu acțiune prelungită

Preparatele medicamentoase de uz parenteral cu acțiune prelungită (depo) se administrează în majoritatea cazurilor intramuscular și uneori subcutanat. Substanța activă cedează treptat, produce efectul terapeutic prevăzut într-o perioadă de timp mai lungă.

Preparatele parenterale cu acțiune prelungită sînt avantajoase, deoarece administrarea se face cu frecvența redusă și efectul acțiunii este asigurat. Ca dezavantaj se poate aminti sensibilizarea eventuală la locul de injectare.

În locul injectării se formează un depozit care asigură o concentrație uniformă. Injectarea intramusculară profundă în regiunea lombară este practică atît pentru preparate hidrofili, cît și pentru cele lipofile. Sub formă de injecții subcutanate nu pot fi administrate decît preparate apoase.

Modul de acțiune este determinat de calea de administrare, de compoziția medicamentului și de farmacocinetica substanței active.

Irigarea locului de injectare are un rol important. Astfel, medicamentele sînt cedate mai repede dintr-un țesut muscular gras la care irigarea este mult mai redusă. Cînd trecerea în circulația generală se face prin limfă, efectul este întîrziat datorită fluxului mai lent al sistemului limfatic. Este cazul medicamentelor cu greutate moleculară mare. Dintre factorii fiziologici care influ-

ențază ritmul de cedare se pot menționa: starea țesutului la locul de injec-tare, felul maladiei, vârsta pacientului.

Trecerea în circuitul sanguin este determinată de o serie de proprietăți fizico-chimice ale substanței medicamentoase cum sînt: solubilitatea, mărimea moleculei, comportarea la difuziune, pH-ul. Formularea preparatului va ține seama de stabilirea unei mărimi optime a particulelor suspendate, de concentrația substanței active, de alegerea vehiculului și a substanțelor ajutătoare.

Clasificarea preparatelor parenterale cu acțiune prelungită în dependență de forma galenică este următoarea:

- suspensii de substanțe active greu solubile în vehicule apoase;
- soluții de substanțe active în vehicule hidrofiele sau lipofiele, care produc întîrzierea difuziunii în țesuturi;
- suspensii de substanțe greu solubile în vehicule care întîrzie cedarea (suspensii uleioase, suspensii cu hidrogeluri sau lipogeluri);
- implante.

30.11.7. Suspensii apoase

Suspensiile apoase ale unor substanțe greu solubile trebuie să îndeplinească o serie de condiții: mărimea particulelor între 5 și 80 μm ; omogenizarea prin agitare să fie obținută în cîteva secunde; preparatul trebuie să poată fi administrat cu acul de seringă; stabilitatea în timpul stocării.

Suspensiile injectabile pot conține sub 0,5%, între 1 și 5 și peste 5% substanță activă.

Suspensiile care conțin sub 1% substanță activă se prepară destul de dificil. Cele mai cunoscute sînt suspensiile cu insulină, ACTH și hidroclortizon.

Preparatele cu insulină pot avea acțiune medie (14–24 ore) sau lungă (36 ore). Acestea conțin insulină cuplată cu zinc sau sulfat de proteină și se obțin prin procedee speciale.

Suspensiile care conțin între 1 și 5% substanță activă se obțin din microcristale de mărime determinată. Alegerea metodei de precipitare este esențială. Vehiculul conține agenți de suspendare, umectanți, pectizante, coloizi protectori și conservanți.

Suspensiile cu peste 5% substanță activă se prepară cu atenție. Alături de problemele obișnuite se ia în considerație vîscozitatea crescută datorită concentrației ridicate de substanță insolubilă care poate îngreua administrarea. Cînd cantitatea de substanță depășește limitele convenabile, substanța

activă este condiționată separat de vehicul în flacoane sau fiole separate sau fiole cu două compartimente. Dispersia se face înainte de injectare. În acest fel nu mai apar mici dificultăți în ce privește stabilitatea în timpul stocării. Antibioticele care sînt instabile în mediu apos se prelucrează în acest mod. Ca vehicule se folosesc soluțiile fiziologice de natriu clorid sau soluții- tampon, care conțin și substanțe antiseptice.

30.11.7.1. Soluții în vehicule hidrofiele sau lipofile cu difuziune lentă în țesuturi

Prelungirea acțiunii unor soluții apoase poate fi realizată prin adaosul de substanțe macromoleculare. Datorită creșterii vîscozității vehiculului, difuziunea substanței din depozitul aflat la locul de injectare este mult mai lentă. Ritmul de cedare este influențat de mărimea moleculei și concentrație, caracterul ionogen al substanței active și al aditivilor, valoarea pH-ului. Pentru prelungirea acțiunii se folosesc natriul carboximetilceluloza pentru ACTH și heparina, polivinilpirolidona pentru procaină cloralhidrat și insulină, gelatina pentru ACTH.

O altă metodă de întîrziere a difuziunii medicamentelor în organism este folosirea unui solvent lipofil. Soluțiile injectabile uleioase ale hormonilor steroizi și mai ales esterii acestora sînt exemplele cele mai frecvente. Solubilitatea redusă în apă a substanței active și hidrofobia vehiculului duc la cedare lentă. Ca solvenți se utilizează uleiurile vegetale sau produse lipofile neutre semisintetice sau sintetice, etil oleatul etc., descrise mai sus.

Substanțele medicamentoase, aflate în fiole sub formă de soluții uleioase, nu cer stabilizare, deoarece nu reacționează cu sticla și deci influența lor se exclude.

În legătură cu aceasta soluțiile uleioase pot fi livrate în fiole, preparate, bunăoară din sticlă mai puțin rezistentă chimic (AB-1). Cerința de asepsie rămîne în vigoare.

Dizolvarea preparatelor se face în ulei cald (40–50°C), preliminar sterilizat. La umplere există pericolul de a murdări capilarul cu ulei, care la sudare va arde. De aceea soluția trebuie să fie dozată cu seringă. Nomenclatura soluțiilor uleioase cuprinde:

- 1) Sol. Camphorae oleosa 20% pro injectionibus (1,2 ml);
- 2) Sol. Dezoxicorticosteroni acetatis oleosa 0,5%;
- 3) Sol. Progesteronae oleosa 1% aut 2,5% pro injectionibus (1 ml);

- 4) Sol. Synoestrolu oleosa 0,1% aut 2% pro injectionibus (1 ml);
- 5) Sol. Testosteroni propionatis oleosa 1% aut 5% pro injectionibus (1 ml);
- 6) Sol. Testosteroni oleosa pro injectionibus (1 ml);
- 7) Sol. Tocoferoli acetatis oleosa 5%, 10% aut 30% pro injectionibus (1 ml).

Soluțiile de **Camfor**, **deoxicorticosteron propionat** se sterilizează cu vapori fluenți la 100°C o oră, iar soluțiile celorlalte preparate – în autoclavă la 110°C timp de 30 min.

30.11.7.2. Suspensii uleioase și suspensii în geluri hidrofile sau lipofile

Asocierea unui medicament greu solubil în apă cu vehicule care încetinesc difuziunea duce la o cedare foarte lentă. La suspensiile uleioase cedarea depinde de mărimea și forma particulelor și de vîscozitatea uleiului. O mărire a vîscozității se realizează cu 2% aluminiu stearat. Prin încălzire la 130°C și răcire rapidă se formează un gel tixotrop care prin agitare se fluidifică.

Dintre suspensiile uleioase industria medicală produce bijochinola (*Bijochinolum*) care reprezintă suspensia de 8% chinină iodvismutat, și bismoverola (*Bismoverolum*) – suspensia sării bazice de monovismut a acidului tartric. Suspensiile se prepară în ulei steril filtrat în aseptie. Nu-i nevoie de sterilizat.

30.11.8. Implantate

Comprimetele constituite din substanță activă și aditivi biodegradabili, introduse sub piele, sînt preparate cu acțiune prelungită aplicate pentru administrarea unor hormoni.

Recent au fost elaborate implantate care nu degradează folosind polimeri insolubili. Se folosește un derivat de silicon de consistență semisolidă în care se dispersează substanța activă. Preparatul se introduce în capsule gelatinoase mici care se plantează sub piele. Cu astfel de produse se obțin o difuzie controlată și o concentrație sanguină constantă, posibilitatea de a administra implantul acolo unde este necesar, pentru a intensifica acțiunea și a reduce efectele secundare și posibilitatea de a îndepărta medicamentul, dacă este cazul. Inconvenientul cel mai important constă în necesitatea de a scoate capsula după epuizarea substanței active. De aceea s-au obținut și sisteme complet biodegradabile folosind o matriță dintr-un polimer al acidului lactic.

Perfuziile sînt preparate parenterale lichide, sterile, care se administrează intravenos în volume mari, picătură cu picătură cu ajutorul unor dispozitive speciale.

Se folosesc îndeosebi soluții apoase care pot fi vehiculate ușor în circuitul sanguin și asimilate de organism. În mod excepțional se folosesc emulsii nutritive de tipul U/A. Administrarea perfuziilor duce la un efect sistemic direct, putîndu-se asigura nivelul sanguin dorit. Toleranța medicamentelor este, în general, mai bună, comparativ cu alte forme de administrare.

Deoarece utilizarea perfuziilor a dat posibilitate de a salva viața multor bolnavi aflați în stare critică, consumul preparatelor perfuzabile a crescut în ultimul timp. Circa 40% din preparatele folosite în spitale sînt perfuziile. Soluțiile parenterale de mare volum sînt indicate mai ales pentru înlocuirea lichidelor pierdute și pentru a reface homeostaza organismului.

Tratamentul cu ajutorul perfuziilor intravenoase, indispensabil pentru anumiți bolnavi, este un mijloc temporar de tratament, care se aplică, de obicei, cînd administrarea prin alte căi este neeficientă. Exemplele cele mai frecvente sînt: înlocuirea unor pierderi masive de sînge ca urmare a unor hemoragii grave sau a unor intervenții chirurgicale majore, restabilirea electroliților și nutriția parenterală totală.

Perfuziile pot să prezinte o serie de inconveniente: apariția de tulburări cardiovasculare și pulmonare datorită volumului mare de lichide care se aplică; sclerozarea venelor și apariția tromboflebitelor; riscul infecției datorită administrării unei soluții contaminate sau unei injectări incorecte.

Între preparatele injectabile și perfuzii există o serie de diferențieri.

Perfuziile se prepară numai cu apă ca dizolvant, iar substanțele sînt dispersate molecular, coloidal și mai rar sub formă de emulsie, în timp ce medicamentele injectabile pot avea ca vehicul, în afară de apă, uleiul de floarea-soarelui, diverși dizolvanți organici, iar substanțele pot fi dispersate și sub formă de suspensii.

Perfuziile se prepară și se administrează în volume mari, de la 100 ml pînă la cîteva litri, în timp ce medicamentele injectabile se administrează în volume de la 1 pînă la 20 ml. Administrarea perfuziilor se face numai în spitale.

Perfuziile se administrează intravenos și foarte rar intraarterial sau peritoneal, în timp ce medicamentele injectabile se administrează intravenos, intravascular, intradermic, intrarahidian. Durata de administrare a perfuziilor este de la 30 min. pînă la cîteva ore, în funcție de volum, în timp ce medicamen-

tele injectabile se administrează în câteva secunde sau minute. Spre deosebire de soluțiile injectabile, la care administrarea se face cu seringă, perfuziile se administrează cu dispozitive speciale, denumite perfuzoare.

Perfuziile trebuie să fie izotonice, să aibă un pH apropiat de 7,4 și o compoziție ionică aproape identică cu lichidele organismului, în timp ce la medicamentele injectabile aceste condiții nu sînt absolut necesare.

La prepararea perfuziilor nu este admisă folosirea conservanților.

Perfuziile se obțin atît industrial, cît și în farmacii.

În general, prepararea perfuziilor se face respectînd aceleași reguli ca și pentru soluțiile injectabile. Operațiile de preparare se efectuează fără întreruperi. Anumite particularități apar datorită volumului mare de soluții cu care se lucrează.

Introducerea unor cantități mari de soluție în circuitul sanguin fără perturbări presupune realizarea unor soluții cu proprietăți fizico-chimice cît mai apropiate de cele ale sîngelui.

O problemă deosebit de importantă este filtrarea, sterilizarea preparatelor și lipsa pirogenelor. Perfuziile trebuie să se filtreze pînă la îndepărtarea impurităților și se introduc în recipiente gradate de sticlă sau din material plastic. Recipientele de sticlă se închid cu dopuri de cauciuc peste care se aplică de obicei o garnitură metalică. Recipientele din material plastic se închid prin termosudare.

Soluțiile pentru perfuzii trebuie să fie limpezi, fără particule în suspensie.

Emulsiile perfuzabile trebuie să aibă un aspect omogen, diametrul particulelor nu trebuie să depășească 1 μm și să-și păstreze stabilitatea la temperaturi cuprinse între 4 și 25°C.

Pentru asigurarea nutritivă a celulelor organismului și crearea unui potențial de oxido-reducere necesar perfuziile de obicei conțin glucoză.

Pentru a apropia și mai mult perfuziile de plasma sanguină, după proprietățile fizico-chimice, lor li se adaugă unele substanțe macromoleculare, pentru a face vîscozitatea echivalentă celei sanguine.

Deci, în calitate de perfuzii se folosesc lichide, care posedă atît acțiune selectivă, cît și generală asupra organismului bolnavului. Unele din ele servesc de obicei pentru: a) a compensa volumul sîngelui circular, b) a asigura necesitatea bolnavului în apă și electroliți, c) a conduce materialele plastice – aminoacizii substituenți și nesubstituenți, d) surse de asigurare a consumului energetic.

Cu scop dezintoxicant se administrează așa preparate ca hemodeza, neo-compensanul, peristonul. Conform clasificării, după principiul funcțional,

lichidele substituente ale sîngelui se împart în şase grupe:

1) hemodinamice (antişoc) – pentru tratarea şocului de diferită provenienţă şi normalizarea dereglării hemodinamice (dextranul, poliglucina, reopoliglucina, gelatina);

2) dezintoxicante – pentru tratarea intoxicaţiilor de diferită etiologie (PVP, PVS, hemodeza, polideza);

3) preparate pentru alimentarea nutritivă (hidrolizatul de cazeină, hidrolizina şi aminopeptida, poliamina);

4) perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidric, acidobazic sau ionic al organismului: soluţia izotonică de natriu clorid, perfuzia Ringer, perfuzia Ringer-Lokk, lactasolul, acesolul, manitolul, sorbitolul, soluţia Gartmann, soluţia Batler, soluţia Darrou etc.;

5) perfuzii substituenţi ai sîngelui cu funcţia de transport al oxigenului (fluorura de carbon);

6) perfuzii substituenţi ai sîngelui avînd acţiune complexă.

Cerinţele faţă de perfuzii se împart în generale şi pentru grupa dată.

Cerinţele generale: ele trebuie să se elimine deplin din organism fără a trauma ţesuturile şi nedereglînd funcţiile organelor interne sau să fie metabolizate de sistemele enzime; proprietăţile lor fizico-chimice trebuie să fie constante; preparatele nu trebuie să ducă la sensibilizarea organismului fiind administrate repetat; trebuie să fie apirogene, sterile, stabile la stocare şi să nu fie toxice.

Cerinţele înaintate la diferite grupe:

Substituenţii de sînge cu acţiune hemodinamică (antişoc) trebuie să fie reţinuţi în albia sanguină, să restabilească presiunea sanguină, să îndeplinească rolul proteinelor plasmiei pentru restabilirea echilibrului hidric, acidobazic al organismului şi apoi treptat se elimină din organism.

Crearea substituenţilor de sînge pe baza dextranului (a. 1943) a fost un eveniment remarcabil în perfuziologie. Soluţiile de dextran au fost aprobate unanim ca înlocuitori de sînge cu acţiune activă hemodinamică. Dextranul este un polimer macromolecular al glucozei, care se formează din zaharoză în urma fermentării cu bacteriile genului *Dextranicus*. Prin aceasta se formează aşa-numitul dextran natural cu masă moleculară de cîteva sute de milioane. Pentru obţinerea soluţiilor de dextran cu masa moleculară 30 000–60 000, bune pentru administrarea clinică, produsul iniţial se supune hidrolizei acide.

Actualmente preparatele dextranului sînt răspîndite pe larg în diferite ţări ale lumii: macrodexul (Suedia), dextranul (Polonia), hemodexul, hemodexul-70

(Bulgaria), intradexul și dextravenul (Marea Britanie), oncovertinul (Germania) și în Rusia pe baza dextranului – poliglucina și micromolecular – reopoliglucina.

Poliglucina – preparat steril antișoc substituent al plasmiei. Se livrează în formă de soluție și în stare uscată, este lipsit de proprietățile toxice și pirogene. Poliglucina lichidă reprezintă o soluție de 6% dextran cu masa moleculară $60\,000 \pm 10\,000$ în soluția izotonică de natriu clorid.

În soluție aceasta prezintă un lichid incolor sau puțin gălbui fără miros. Viscositatea relativă la 20°C de la 2,8–4,0; pH-ul 4,5–6,5.

Livrarea – în flacoane închise etanș din sticlă SN–2 câte 400 ml. Conserarea – la temperatura camerei. Termenul valabil al unei serii 5 ani. În cazul dezetașeității, apariției opalescenței și a precipitatului preparatul nu poate fi administrat. Poliglucina înghețată și dezghețată nu-și pierde proprietățile curative și este aptă pentru întrebuințare, dacă nu-i dereglată etanșarea ambalajului.

Reopoliglucina este un preparat al dextranului micromolecular, analogic celui suedez reomacrodex. El reprezintă o soluție coloidală de 10% a dextranului parțial hidrolizat cu masa moleculară 30 000–40 000 în soluția de natriu clorid izotonică. Preparatul este un lichid incolor sau slab gălbui. Viscositatea relativă 4,0–5,5; pH-ul soluției 4,0–6,5. Preparatul este steril, netoxic și lipsit de substanțe pirogene. Livrarea – în flacoane câte 400 ml.

Dintre alte preparate antișoc înlocuitoare de sânge, însă după acțiune mai slabe decât poliglucina, dar care au întrebuințare, pot fi numite preparatele gelatinei, conservate în stare lichidă la temperatura camerei: Plasmagel (Franța), Gemogel (Germania) și preparatul din Rusia Gelatinol (a. 1962). El reprezintă o soluție de gelatină parțial hidrolizată în soluție izotonică de natriu clorid. Acesta este un lichid transparent de culoarea chihlimbarului, spumos puternic la agitare. Viscositatea relativă – 2,4–3,5. Conținutul azotului general în gelatinol 1,1–1,5%, azotului peptidelor – 0,9–1,1%. Preparatul nu formează gel la temperatura mai sus de 40°C. După componența sa gelatinolul este un preparat polidispers – conține peptide de greutate moleculară diferită 5 000–100 000. Greutatea moleculară medie a gelatinolului – $20\,000 \pm 5\,000$. Preparatul nu conține aminoacizi liberi, pH-ul în limitele 6,8–7,4. Greutatea specifică 1,033–1,034.

Preparatul se livrează în flacoane câte 250–500 ml, se păstrează la temperatura nu mai mare de 22°C.

Substituenții de sânge cu acțiune dezintoxicantă, folosiți cu scopul dezintoxicării organismului, trebuie să lege cât mai accelerat substanțele toxice.

Această proprietate o au mai ales preparatele moderne înlocuitoare de sînge, ca soluții de PVP micromoleculară – hemodezul și soluția macromoleculară a alcoolului polivinilic – polidezul.

În alte țări se livrează preparate analogice denumite periston-n, neocompensan ș. a.

Hemodezul prezintă o soluție de PVP micromolecular 6% dizolvat în soluția Ringer. Masa moleculară $12\,000 \pm 2\,700$. Lichid transparent slab gălbui, fără miros.

Prepararea: toate componentele se dizolvă în apă pentru injecții, soluția se filtrează, se toarnă în flacoane și se sterilizează în autoclavă. Viscositatea relativă $1,5 \pm 2,1$; pH-ul 5,2–7,0.

Livrarea – în flacoane închise etanș din sticlă SN–2 cîte 100, 200 și 400 ml. Flacoanele se astupă cu dopuri din cauciuc 25–P sau R–21. Dopul se fixează cu un căpăcel de aluminiu înșurubat, iar pe deasupra se vâlțuiește un alt capac. Conservarea – la temperatura 0–20°C.

În cazul dezetanșetății, apariției opalescenței sau a precipitatului soluțiile sînt interzise pentru administrare.

Înghețarea repetată pînă la –20 și –40°C nu are nici o influență asupra calității preparatului.

Se administrează hemodezul cu o viteză de 40–80 picături pe minut. Dacă nu este posibilitate de a introduce preparatul intravenos, se admite perfuzia subcutanată, însă efectul în cazul dat este mai slab.

Dintre preparatele dezintoxicante mai pot fi menționate: disolul, trisolul, acesolul, clorosolul – soluții pentru administrare specială, destinate tratării bolnavilor de holeră El-Tor (Inaba), dizenterie acută, intoxicații alimentare.

Toate preparatele sus-menționate reprezintă soluții compuse ale sărurilor folosite pe larg în practică. Bunăoară, clorosolul conține: natriu acetat 3,6 g, natriu clorid 4,75 g, kaliu clorid 1,5 g, apă pentru injecții pînă la 1 l. Clorosolul este o soluție limpede incoloră cu mediu slab bazic (pH 6,5–7,5). Tehnologia preparării este obișnuită. Sterilizarea – în autoclave. Livrarea – în flacoane SN–2 cîte 400 ml.

30.11.10. Seturi de administrare

Recipientele și trusele pentru condiționarea și administrarea perfuziilor trebuie să asigure menținerea clarității, sterilității și apirogenității în timpul stocării și aplicării clinice. Închiderile recipientelor trebuie să faciliteze inserția seturilor de administrare și un flux corespunzător al perfuziilor.

Flaconul de sticlă sau material plastic este pus în legătură cu o trusă de perfuzie, curgerea lichidului avînd loc datorită gravitației. Un tub permite ca aerul să intre în recipient pentru a păstra presiunea internă. Trusa de perfuzie este pusă în legătură cu recipientul; o cameră picurătoare transparentă permite urmărirea vizuală a vitezei de scurgere; un șurub cu clemă sau o pensă intercalată în tubul de scurgere permite reglarea vitezei de scurgere. La capătul inferior este adaptat un ac pentru introducerea în venă.

Ori de cîte ori este posibil se folosesc flacoane pentru o singură utilizare, resturile de lichid fiind îndepărtate. Este recomandabil ca trusele de perfuzii să fie folosite o singură dată. O eventuală refolosire se face numai după spălarea și sterilizarea acestora.

Capitolul 31

FORMELE MEDICAMENTOASE CU CEDARE PROGRAMATĂ A PRINCIPIULUI ACTIV

Utilizarea formelor medicamentoase clasice nu satisface pe deplin cerințele înaintate de către farmacoterapia contemporană.

Se știe că administrarea unui medicament este urmată de un efect terapeutic care este în funcție de apariția, intensitatea și durata acțiunii farmacologice. Uneori această acțiune apare imediat după administrare, alteori se manifestă cu întârziere, care în mare măsură depinde de factorii biofarmaceutici (proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, originea și cantitatea substanțelor auxiliare, forma medicamentoasă și calea de administrare, procedeele tehnologice). Modificînd acești factori, putem influența dirijat asupra cedării principiului activ din forma medicamentoasă, fapt care va influența corespunzător acțiunea farmacologică și efectul farmacoterapeutic. Astfel regimul optim de dozare este acela de a atinge imediat concentrația terapeutică și menținerea acestui nivel pe o durată de timp scontată, lucru pe care nu-l putem observa la formele medicamentoase tradiționale (fig. 233). În acest context prezintă interes realizarea de forme medicamentoase noi care vor permite o cedare programată a substanței medicamentoase. Deosebit de cîteva direcții de creare a medicamentelor cu cedare programată:

1. Medicamente cu cedare tardivă care sînt constituite dintr-o doză de principiu activ ce acționează obișnuit și o doză de substanță eliberată după ce învelișul acesteia, rezistent în sucul gastric, este degradat în intestin.

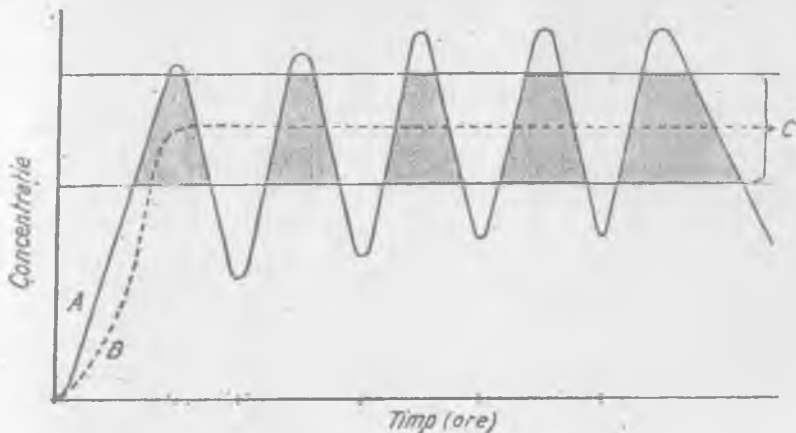


Fig. 233. Variațiile concentrațiilor sanguine prin administrarea de doze repetate, comparativ cu administrarea unui preparat oral cu acțiune prelungită: A — administrarea tradițională; B — administrarea unui preparat cu acțiune prelungită; C — zonă a concentrației terapeutice utile

2. Medicamente cu cedare repetată care conțin mai multe doze de substanță medicamentoasă, o doză de atac și doze de menținere eliberate treptat.

3. Medicamente cu cedare prelungită la care substanța activă este eliberată treptat în cantitate necesară pentru a substitui principiul activ sau metabolitul său eliminat din organism.

4. Medicamente cu cedare susținută la care efectul farmacoterapeutic se instalează imediat și rămâne constant mai mult timp.

5. Medicamente cu distribuirea substanțelor medicamentoase la organul țintă.

Majoritatea medicamentelor de acest tip, produse de diferite firme, cedează prima doză pentru un efect rapid și o cantitate de substanță determinată care menține efectul terapeutic (fig. 234).

Căile principale de realizare a acestor medicamente pot fi numite: modificarea radicală a moleculei de substanță activă, astfel încât biotransformarea sa în organism să fie cu mult întârziată (sulfamide, derivații fenotiazinici etc.); Optimizarea unor medicamente din care substanța activă nemodificată este cedată organismului în ritmul în care se produce biotransformarea și eliminarea; modificările formei medicamentoase prin intermediul substanțelor auxiliare sau procedeele tehnologice (acoperirea cu filme, încorporarea într-o matriță inertă; formarea de complecși cu substanțele auxiliare etc.).

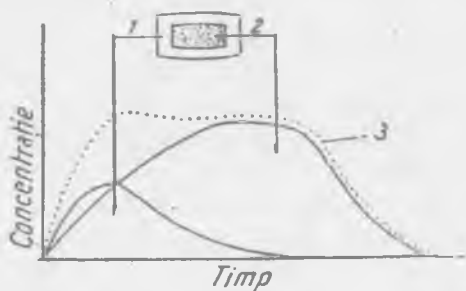


Fig. 234. Schema acțiunii prelungite a unui preparat oral: 1 — doza pentru răspuns imediat; 2 — doza de susținere; 3 — răspuns total

Dintre medicamentele cu cedare programată putem numi: comprimatele cu cedare dirijată; spansulele; sistemele terapeutice (transfuzabile, perorale, transdermale, rectale, vaginale etc.), sistemele de transport la țintă a substanțelor medicamentoase (dirijate cu magnet, lipozomi, nanocapsule, enzime imobilizate etc.).

31.1. COMPRIMATE CU CEDARE DIRIJATĂ

Astfel de comprimate pot fi obținute prin comprimarea unui amestec de grupe de granulate care au fost în prealabil tratate în mod diferit. O parte din granulate sînt alcătuite din substanța activă neprelucrată care va constitui doza inițială. Cealaltă porțiune de granulate este acoperită cu diferite învelișuri, în special cu material hidrofob, care vor ceda substanța activă în tractul gastrointestinal într-un anumit ritm fără a fi modificat esențial de valorile pH-ului.

Deosebim și comprimate alcătuite dintr-un nucleu central acoperit, peste care se suprapune o cantitate de substanță activă care este cedată rapid. Datorită învelișului enteric, substanța activă din nucleu constituie doza de menținere.

Alt tip de comprimate sînt comprimatele cu acțiune repetată, la care dozele de substanță activă sînt separate printr-un înveliș enteric (derivați de celuloză, derivați acrilici etc.).

31.2. SPANSULELE

Prezintă capsule gelatinoase operculate cu conținut de microgranule sferice acoperite cu învelișuri diferite sau fără înveliș. Spre exemplu concentrația necesară de amfetamină timp de 12 ore poate fi realizată divizînd doza totală în patru fracțiuni egale utilizate imediat, apoi peste 3 și 6 ore după administrare (fig. 235).

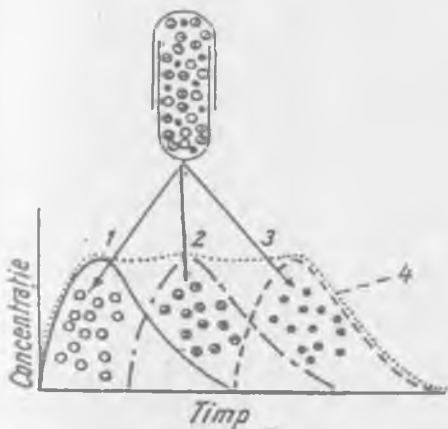


Fig. 235. Schema cedării dintr-un preparat tip "spansulă": 1 — doză pentru răspunsul imediat; 2 — prima doză pentru acțiune susținută; 3 — a doua doză pentru acțiune susținută; 4 — efect terapeutic total

Microgranulele pot fi preparate pe bază de cristale de zahăr, peste care se aplică învelișuri de substanță sub formă de soluții prin drajefiere sau pe baza particulelor de substanță activă de anumite mărimi.

Microgranulele sferice de aceeași mărime diferit colorate (care indică gradul de cedare) sînt introduse în capsule gelatinoase operculate. Fiecare capsulă conține 50–400 granule. De obicei, se folosesc trei grupe de microgranule, însă numărul fracțiilor poate varia de la 2 la 8. Exemple de spansule: *Dexamil* (amfetamină sulfat și amobarbital); *Eskarbarb* (fenobarbital); *Prydon* (alcaloizi din mătrăgună) etc.

31.3. SISTEMELE TERAPEUTICE

Sistemul terapeutic reprezintă un donator al unei sau cîteva substanțe medicamentoase, care le cedează constant un timp determinat. Avantajul principal este că el controlează terapia medicamentoasă într-un timp dat limitat.

Spre deosebire de alte forme medicamentoase, sistemele terapeutice cedează substanța medicamentoasă cu o viteză constantă ori programată în prealabil de micșorarea constantă a substanței. În ambele cazuri are loc echilibrarea dintre dozele substanței medicamentoase administrată și cedată, ce asigură concentrația în plasmă și în țesut pe timpul programat.

Alt avantaj este acela că efectul terapeutic se atinge cu doze mai mici, ce desigur contribuie la micșorarea fenomenelor colaterale.

Fiecare sistem terapeutic este alcătuit din patru elemente (fig. 236).

În sistemul terapeutic (A) se încorporează substanța medicamentoasă cu acțiune farmacologică concentrată, proprietăți fizico-chimice necesare și

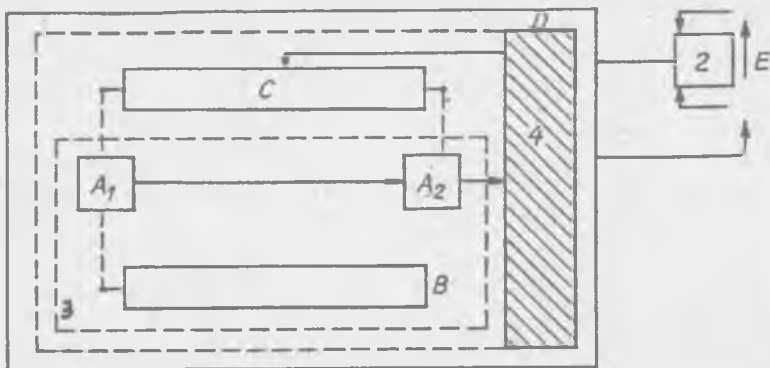


Fig. 236. Schema sistemului terapeutic: A – substanța medicamentoasă; B – sistem care reglează cedarea substanței medicamentoase; C – program terapeutic; D – platformă; E – sistem biologic

parametri farmacocinetici stabiliți. Aceasta asigură cedarea substanței medicamentoase de la locul de eliberare la organul necesar. De obicei se alege o substanță medicamentoasă cu o perioadă de înjumătățire biologică mică. B – sistemul care verifică cedarea substanței medicamentoase (A) se află în platforma (D) ori în elementul ei de suport. El răspunde de cedarea substanței medicamentoase după un program terapeutic comandat preliminar și constă din patru elemente: 1 – rezervorul cu substanța medicamentoasă; 2 – elementul de verificare (control); 3 – sursa de energie; 4 – suprafața de contact pentru cedarea substanței medicamentoase. La rândul său, rezervorul pentru substanța medicamentoasă reprezintă o pompă cu o cameră sau multicamere ce asigură stabilitatea substanței medicamentoase, elementul de control răspunde de începutul procesului de cedare a substanței medicamentoase, iar sursa de energie efectuează transportul moleculelor substanței medicamentoase din rezervor pînă în mediul biologic. Drept sursă sîrvesc energia fizico-chimică, mecanică, electrică, nucleară etc.

Sistemele terapeutice confecționate pe baza polimerilor cu substanță medicamentoasă sîrvesc exemple de utilizare a energiei fizico-chimice. Cea mecanică se folosește în așa-numitele elastomere, care pot transporta substanța medicamentoasă în lichidul biologic. Stimulatoarele cardiotonice tip "Peismeyker" se consideră vestitoriile sistemelor terapeutice și exemple de utilizare a energiei electrice și a celei nucleare.

Substanța medicamentoasă poate fi cedată din sistem ori printr-un orificiu (perforație), ori prin toată suprafața. Bunăoară sistemele gastrointestinale

tip "Oros" au un orificiu, iar lamelele oftalmologice tip "Okusert" etc. cedează substanța medicamentoasă prin toată suprafața de contact.

Programul terapeutic (C) este inclus în sistemul terapeutic, pentru a efectua în prealabil cursul de tratare programat.

În sfârșit platforma (D) ori elementul purtător unește într-un ansamblu toate elementele sistemului terapeutic, deci are rolul unei unități funcționale, care intră în contact cu sistemul biologic.

În dependență de locul administrării se determină dimensiunea ei, forma și caracteristicile tehnice.

Platforma trebuie să satisfacă următoarele cerințe: siguranță, comoditate de administrare atât pentru medic, cât și pentru bolnav. Materialul din care este confecționată trebuie să fie inert față de substanța medicamentoasă, cât și față de organismul bolnavului.

Cunoaștem sisteme terapeutice cu acțiune sistemică și locală.

31.3.1. Sisteme terapeutice cu acțiune sistemică

Aici pot fi menționate sistemele pentru transfuzii, transdermale, orale și rectale.

Sisteme terapeutice transfuzabile. Din cele pentru transfuzii poate fi indicat sistemul "Travenol", care reprezintă un infuzor pentru 24 ore, în care principalele elemente funcționale sînt rezervorul de 60 ml cu substanța medicamentoasă sub presiune; un ventil de control; un filtru micronic și un tub-irigator.

Sistemul folosește energia mecanică (presiunea hidrostatică). Substanța medicamentoasă se află în soluția rezervorului sub presiune, care depășește considerabil presiunea în zona sistemului biologic unde este aplicat. Sistemul devine independent de presiunea mediului ambiant și efectuează o cedare constantă (scurgere a lichidului) un timp anume. Sistemul este înzestrat de asemenea cu un filtru antibacterian, care preîntîmpină invazia microorganismelor.

Viteza de cedare este programată astfel încît timp de 24 ore la 28°C se asigură o alimentare constantă de 48 ml soluție 5% dextroză, în care este dizolvată substanța medicamentoasă. Avantajul sistemului "Travenol" – bolnavul nu este ținut la pat.

Sistemul are perspectiva de a trata bolnavii cu antibiotice, preparate citostatice, anticoagulanți.

O altă categorie de sisteme cu cedare controlată sînt dispozitivele de perfuzare cu program sau cu sensori. Dintre acestea, cele mai mult cercetate sînt sistemele cu cedare programată a insulinei. Aceste dispozitive portabile asigură o cedare cu viteză controlată, constantă, programată a insulinei sau uneori cu viteză variabilă. Implantarea cateterului se face subcutanat. Dispozitivele sînt înzestrate cu pompe peristaltice, pompe cu motor solenoid sau piezoelectric. Sînt în cercetare senzori pentru glucoză, care ar putea opera printr-un sistem feed-back cu pompa de insulină. În prezent pentru programarea debitului pompelor portabile este necesar să se cunoască nivelul glicemic sanguin.

31.3.2. Sisteme terapeutice transdermale

Sistemele terapeutice transdermale transportă în sistemul biologic substanțele medicamentoase încorporate în ele datorită difuziei moleculare prin pielea intactă. Viteza constantă a difuziei depinde de diferența concentrației de difuzie dintre sistem și piele. Mai întîi din sistem se elimină o cantitate însemnată de substanță activă, care "satură" segmentul pielii unde este aplicat sistemul.

În curînd se stabilește o viteză constantă de cedare și într-un timp scurt se atinge concentrația sanguină necesară. După ce sistemul s-a consumat, ea cade mai jos de cea eficientă optim. Cantitatea substanței medicamentoase încorporate în rezervor nu influențează direct asupra concentrației sanguine, dar are o însemnătate hotărîtoare pentru durata acțiunii sistemului.

Substanța medicamentoasă cedată cu o viteză oarecare, preliminar programată, preîntîmpină supradozarea. Aceasta însă nu exclude capacitatea de a ceda mai repede sau mai încet substanța medicamentoasă, deoarece ultima depinde de penetrarea pielii.

Elaborînd sisteme terapeutice transdermale, este necesar de atras atenția la faptul că stratul corneu al pielii (*stratum corneum*) constituie o membrană heterogenă alcătuită din două faze care conțin elemente atît hidrofiele, cît și lipofile.

Transportul substanței medicamentoase prin *stratul corneu* poate fi prezentat prin relația:

$$x = \frac{D \cdot k}{h} \cdot \Delta C_s, \text{ unde}$$

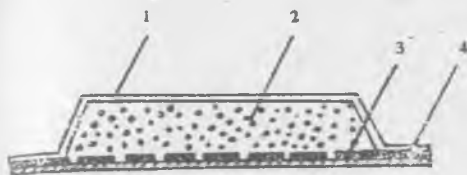


Fig. 237. Sistemul terapeutic transdermal (schema): 1 — folie protectoare; 2 — rezervor cu substanță medicamentoasă; 3 — membrana microporoasă; 4 — bandă adezivă

x — cantitatea de substanță ce a penetrat; D — constanta difuziei substanței medicamentoase în stratul corneu; k — coeficientul de partiție dintre stratul corneu și vehicul; h — grosimea stratului corneu; ΔC_s — diferența de concentrații pe ambele părți ale stratului corneu.

În fig. 237 este prezentată schema sistemului terapeutic transdermal.

Penetrația substanțelor medicamentoase depinde de natura lor fizico-chimică. Substanțele macromoleculare nu pot atinge efectul terapeutic necesar din cauza că ele nu difuză prin spațiul interstițial al stratului corneu.

În prezent cunoaștem sisteme terapeutice transdermale cu diferite substanțe medicamentoase: scopolamină (*Scopoderm TTS*, *Transidermscop*); nitroglicerină (*Nitroderm TTS*, *Transiderm-Nitro*, *Deponit*, *Nitro-Dur*, *Nitro-Disc*); clonidină (*Catapres TTS*) etc.

După cum se vede din fig. 237, sistemul terapeutic transdermal este alcătuit din: plastul superior protector (membrana protectoare—1); rezervorul purtător solid, care conține substanța medicamentoasă (2); elementul de control (membrana microporoasă—3); stratul adeziv (4) care fixează sistemul de piele; folia protectoare, care se îndalătură de către bolnav înainte de aplicare.

Privite exterior, sistemele transdermale reprezintă emplastre de o anumită grosime și diferită suprafață ($150 \mu\text{m}$ și $2,5\text{--}20 \text{ cm}^2$). Se aplică în diferite regiuni ale corpului: pe partea interioară a brațului, pe piept, după ureche și în alte locuri.

31.3.3. Sisteme terapeutice perorale.

Eficacitatea substanțelor medicamentoase administrate per os depinde de solubilitatea lor. Procesul dizolvării în tractul gastrointestinal depinde de diferiți factori, cum ar fi cantitatea conținutului gastric (stomacal), peristaltica, mediul pH, temperatura.

Pentru a exclude influența acestor factori, în ultimele două decenii au fost efectuate cercetări pentru crearea formelor medicamentoase orale cu acțiune prelungită. Ca rezultat au apărut comprimate orale numite: Retard, Slow-realese, Long-actining, sustained-realese, deport etc.

Ca exemple servesc sistemele osmotice tip "Oros" (fig. 238).

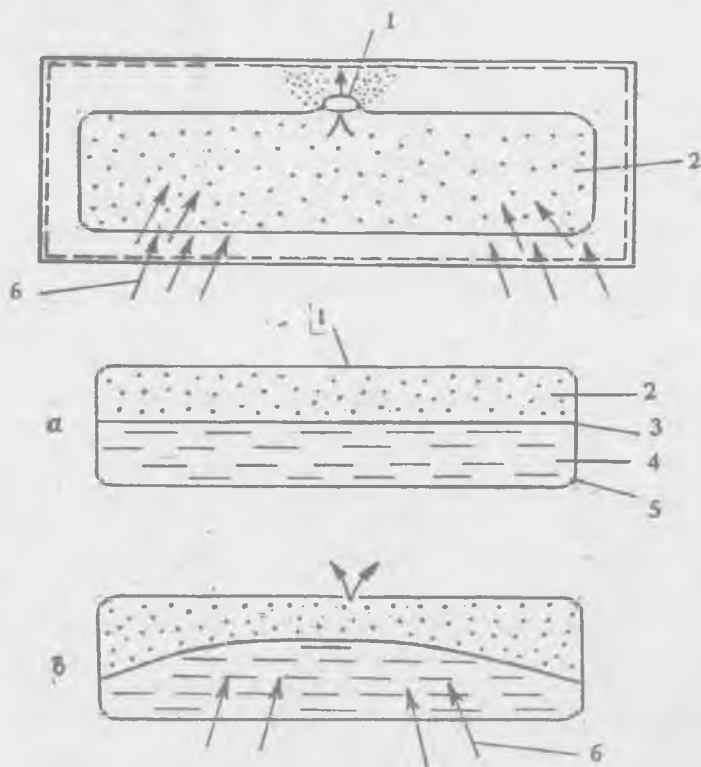


Fig. 238. Schema unui sistem terapeutic osmotic "Oros": 1 — orificiu de o anumită dimensiune; 2 — rezervor cu substanță medicamentoasă; 3 — membrană; 4 — forța motrice osmotică (propulsor); 5 — membrană semipermeabilă; 6 — flux apos

Încorporînd metoprololul și oxiprenololul în sistemele terapeutice orale, firma Ciba-Geigy livrează pe piață așa preparate ca "Lopresor" și "Trasicor". Aceste sisteme terapeutice utilizează diferența de presiune osmotică a substanței medicamentoase dizolvată în interiorul sistemului și cea din mediul biologic, spre a determina eliberarea soluției medicamentoase printr-un orificiu care reglează debitul. Sistemul "Oros" se folosește prin administrare per os. Se folosesc astfel de pompe osmotice implantabile și pentru perfuzarea unor soluții medicamentoase timp de 1–2 săptămîni cu viteză constantă, controlată.

Un alt sistem terapeutic, conținînd o substanță medicamentoasă antihipertensivă, este sistemul terapeutic transdermic Catapres-TTS cu clonidină. Un studiu pe voluntari privind transferul transdermic al clonidinei a

arătat că starea staționară a clonidinei plasmatice se obține în 72 ore după aplicarea sistemului și crește liniar o dată cu creșterea dozei. Existența unor mari variații interindividuale necesită titrarea subiecților cu discuri mai mari sau cu un număr mai mare de discuri mici de Catapres-TTS. Nu s-au constatat diferențe semnificative în nivelul clonidinei în dependență de locul de aplicare – pe piept sau pe braț. După îndepărtarea unui sistem și înlocuirea cu altul, concentrația staționară plasmatică a clonidinei nu s-a modificat. Sistemul terapeutic Catapres-TTS este indicat în tratamentul hipertensiunii moderate.

31.3.4. Sisteme disperse solide

Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase greu solubile în mare măsură depinde de dimensiunea particulelor. Procesul solubilizării substanțelor medicamentoase greu solubile este legat cu fenomenul schimbului de faze la interfața: substanță solidă – lichid biologic.

Intensitatea procesului dat depinde de mărimea suprafeței de contact a fazelor. De aceea primul pas în direcția dată a fost micronizarea substanței. Însă ultima nu totdeauna duce la mărirea vitezei de solubilitate și absorbție a substanțelor medicamentoase. Cauza este mărirea forțelor intermoleculare de aderare, existența încărcăturilor electrice pe suprafața particulelor – ce duc la aglomerarea (agregarea) lor.

În ultimii ani se fac cercetări intense pentru a elabora așa-numitele sisteme disperse solide. Ele prezintă sisteme disperse ale unei sau a câtorva substanțe medicamentoase într-un vehicul solid – matriță. Se prepară prin topire sau dizolvare și de asemenea prin sublimare. Volatilizând solventul, ori prin sticlarea aliajului la interfață, are loc formarea unui strat monomolecular de substanță medicamentoasă, timpul ființării căruia depinde într-o măsură oarecare atât de viteza de volatilizare a solventului și de temperatura sticlării, cât și de raportul molar al componentelor sistemului dispers dur. Mediul de dispersie al sistemului dispers solid (SDS) (formarea căruia are loc o dată cu faza dispersată) permite fixarea în stare izolată a moleculelor condensate ale substanței medicamentoase și evitarea formării locurilor de acțiune colectivă a electronilor. Astfel are loc imobilizarea fizică a substanței medicamentoase pe matrița-vehicul, care preîntâmpină formarea și creșterea cristalelor. S-a stabilit că prin prepararea sistemelor disperse solide raportul dintre mediul de

dispersie și faza dispersată schimbă simțitor viteza de dizolvare a substanței medicamentoase încorporată în SDS. Folosirea SDS în tehnologia farmaceutică permite de a mări considerabil viteza de dizolvare a substanțelor medicamentoase greu sau slab solubile și, deci, de a mări biodisponibilitatea lor; de a crea forme cu acțiune prelungită a substanțelor medicamentoase ușor solubile (dacă mediul de dispersie va fi prezentat de o matriță insolubilă); de a mări exactitatea dozării; de a micșora doza curativă a substanței medicamentoase păstrînd la nivelul necesar efectul curativ.

Sisteme terapeutice rectale. Sistemele terapeutice rectale amintesc pompa osmotică ALZET-mini. Avantajul acestor sisteme constă în aceea că manifestă acțiunea lor independent de pH-ul conținutului, componența și volumul lui, peristaltica rectală etc. Primele sisteme terapeutice rectale de acest tip au fost cele cu antipirină. Rezultatele sînt aceleași, ca și la sistemele perorale.

31.3.5. Sisteme terapeutice cu efect local

Din această grupă fac parte sistemele terapeutice oftalmice, vaginale, uretrale etc. Primul reprezentant al lor este TS "Ocuseri" (ALZA, corp. Polo Alto, California) – o unitate de difuzie care mai bine de 10 ani se folosește cu succes în clinică la tratarea glaucomei, infecțiilor bacteriene și de virus.

Schema este prezentată în fig. 239.

Rezervorul cu substanță medicamentoasă se fixează între două membrane sintetice, care prestabilesc cedarea. Principiul acțiunii se bazează pe difuzie. Ca substanță medicamentoasă se folosește pilocarpina. Sistemul aproape este lipsit de acțiune colaterală. Este programat pentru cedarea pilocarpinei timp de 7 zile cu o viteză de 20 sau 40 mg pe oră, ce corespunde 1/6 sau 1/7 părți din cantitatea pilocarpinei, folosită pe calea clasică.

31.3.6. Sisteme mucoadezive

În ultimul deceniu tot mai pe larg se utilizează formele medicamentoase mucoadezive, care se aplică pe mucoase, smalț etc. și sînt destinate atît pentru acțiunea sistemică, cît și locală. Această cale de administrare este bazată pe capacitatea biomaterialelor de a permite sau de a reține absorbția diferitelor substanțe medicamentoase.

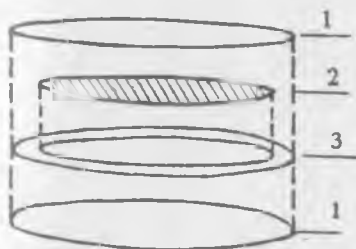


Fig. 239. Schema sistemului terapeutic "Ocuser": 1 - membrana polimerului care prestabilește cedarea substanței medicamentoase; 2 - rezervor cu substanța medicamentoasă; 3 - inel care se aplică pe sclerotică

Formele medicamentoase mucoadezive permit de a efectua ușor dozarea substanțelor medicamentoase, deoarece toată doza se află în afara organismului și numai contactează cu el. În caz de supradozare, forma medicamentoasă poate fi ușor înlăturată.

Cel mai des se folosesc comprimate mucoadezive, care se aplică pe mucoasa bucală, smalțul dinților etc.

Astfel, E.M.Diug și N.T.Ciobanu au realizat administrarea fenibutului sub formă de comprimat mucoadeziv aplicat pe mucoasa bucală și destinat pentru acțiune sistemică și ai natriului fluorid sub formă

de comprimat adeziv cu acțiune locală pe smalțul dintelui. Schema acestor comprimate este prezentată în fig. 240. Comprimatele sînt alcătuite din stratul bioadeziv (1) cu conținut de substanță activă, stratul protector (2) care apără substanța activă de a fi spălată de lichidul bucal și stratul adeziv protector (3) care protejează mucoasa de acțiunea nocivă a natriului fluorid.

31.3.7. Sisteme terapeutice vaginale și intrauterine

Sistemul terapeutic cu progesteron (*Progestasert*) eliberează progesteronul intrauterin, 65 $\mu\text{g}/\text{zi}$, timp de un an sau trei ani, acționînd ca antihemoragic sau contraceptiv (fig. 241). Sistemul este alcătuit dintr-o matriță (în formă de inel) acoperită cu un portbiologic din silicon. Sistemul dat poate fi



Fig. 240. Structura comprimatelor mucoadezive: 1 - stratul bioadeziv; 2 - stratul protector; 3 - stratul adeziv protector

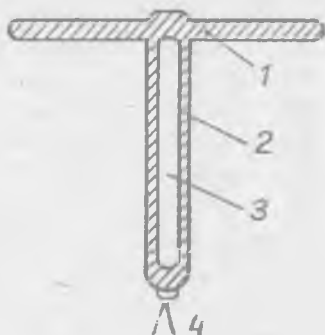


Fig. 241. Schema dispozitivului Pro-gestasert: 1 — braț de ancorare intrauterin; 2 — rezervor cu progesteron; 3 — membrană de polimer care controlează difuzia; 4 — fire

folosit pentru a provoca avortul, cînd în sistem, în calitate de substanță medicamentoasă, se folosește prostaglandina sintetică.

Efectul terapeutic este combinat cu cel mecanic.

31.3.7. Sisteme de transport la țintă a substanțelor medicamentoase

Deși astăzi se cunosc substanțe medicamentoase deosebit de eficiente, efectul lor este uneori diminuat din cauza dificultății de a-și găsi "drumul" la locul acțiunii într-o concentrație corespunzătoare. Astfel, există mii de substanțe cu activitate antitumorală remarcabilă *in vitro*.

Totuși, după administrare la animale se evidențiază limitările utilizării lor, deoarece cantitatea de substanță necesară pentru un efect terapeutic în celulele tumorale este toxică pentru țesutul normal. Un alt exemplu care ilustrează necesitatea unei terapii la țintă nu numai de organ, ci și de celulă, îl reprezintă unele boli genetice care se manifestă prin defecte enzimatice. În acest scop se folosește un complex al substanței medicamentoase ori al enzimei cu un transportor, din care se eliberează substanța activă într-un tip particular de celulă.

În transportul selectiv al substanțelor medicamentoase din circulație sau de la anumite locuri de administrare pînă la locurile specifice de acțiune, sistemul de transport trebuie să străbată numeroase bariere. Administrarea sistemelor de transport se poate face pe diferite căi de administrare: i. v., i. p., s. c., p. o. etc. Transportul se face, de obicei, pe căile proprii de distribuție ale organismului și, în primul rînd, prin sistemul vascular. Barierele care trebuie depășite pentru realizarea concentrației medicamentoase eficiente în celulele țintă sînt: endoteliul capilar, membrana bazală și sistemul reticulo-histocitar, iar după legarea complexului transportor — substanță medicamentoasă de suprafața celulară, intervin și barierele care delimitează diferite compartimente subcelulare care se opun includerii unor particule sau macromolecule transportoare ale substanțelor medicamentoase.

Transportul selectiv într-un organ sau sistem de organe se poate face prin reținerea mecanică a unor *microsfere* în patul capilar al unui organ, ceea ce constituie un procedeu de țintire pasivă.

După injectarea intravenoasă, particulele mai mari decît diametrul capilarelor sanguine ($> 7 \mu\text{m}$) sînt reținute în cele mai mici vase pulmonare, în timp ce particulele mai mici de $7 \mu\text{m}$ vor depăși acest pat capilar și ajung în ficat și splină, în care vor fi prelucrate de macrofagele acestor organe prin endocitoză. În caz că particulele sînt mici, ele pot părăsi circulația sistemică prin deschizăturile existente între celulele ce alcătuiesc vasele sanguine. Mărimea acestora este de $50\text{--}60 \mu\text{m}$ în endoteliul capilarelor pancreasului, intestinelor, rinichilor, în timp ce în cazul ficatului, splinei și măduvei osoase ele au mărimea de $100\text{--}200 \mu\text{m}$. Acest transport pasiv poate fi dirijat în anumite cazuri printr-un control exterior. Astfel, utilizarea de microsferă de $1\text{--}2 \mu\text{m}$ sau mai mari, conținînd particule de magnetită, permit o conducere extracorporală prin folosirea unui cîmp magnetic puternic.

În componența acestor preparate sferice se încorporează materiale magnetice fin dispersate cum sînt magnetita ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$), care fac condiții bune pentru a fi localizate cu magnet extern. În calitate de fază de dispersie se folosesc apa purificată, soluția fiziologică, soluțiile 25% de albumină etc. Se folosesc ca substanțe roentgenocontraste dirijate de magnet sau cu scop terapeutic, pentru a fi transportate la organul-țintă.

Datele științifice și experimentale asumate în prezent vorbesc despre un viitor însemnat al medicamentelor dirijate de magnet.

Cel de al doilea mod de transport la țintă este cel care se referă la cedarea selectivă intracelulară a substanței medicamentoase. O primă modalitate naturală este asemănătoare cu cea pasivă descrisă mai sus, dar prin utilizarea unor particule de dimensiuni mici. Acest procedeu permite tratarea unui număr de boli care implică macrofagele, cum sînt diferite boli parazitare, micotice și bacteriene; leishmanioza, lepra, tuberculoza, neoplasmul sistemului fagocitar.

Studii numeroase au fost efectuate în acest sens cu ajutorul lipozomilor. *Lipozomii* (fig. 242) sînt particule microscopice care au una sau mai multe membrane alcătuite din straturi lipidice duble. Ei pot încorpora și transporta substanțe medicamentoase solubile în apă în compartimentele apoase și substanțe medicamentoase solubile în lipide în straturile lipidice duble. În ultimii $15\text{--}20$ ani lipozomii au fost studiați mai intens decît orice alt tip de transportor medicamentos, pornind de la faptul că ei au devenit un model de membrană adecvat studierii proprietăților de permeabilitate a fosfolipidelor.

Metoda cea mai simplă de preparare a lipozomilor se bazează pe dispersarea (ultrasonoră) sistemului fosfolipid – mediu apos (emulsie A/U). În urma volatilizării solventului organic al fosfolipidelor se obțin lipozomi cu unul sau mai multe straturi.

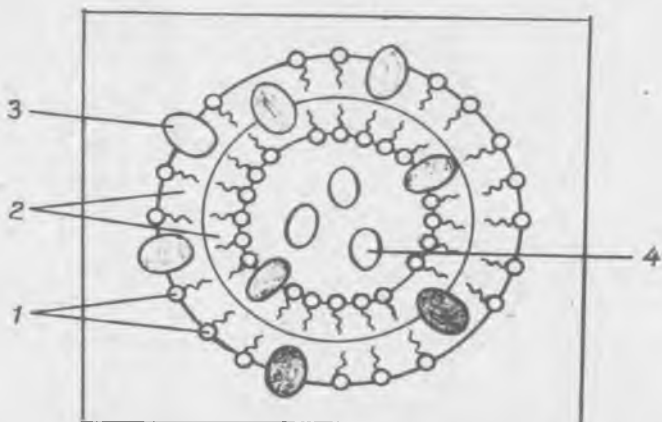


Fig. 242. Schema lipozomilor: 1 — partea polară (capul) moleculei fosfolipidei (rămășița acidului fosforic); 2 — „coadă” nepolară (rămășița acizilor grași); 3 — substanțe medicamentoase liposolubile; 4 — substanțe medicamentoase hidrosolubile.

Au fost obținuți lipozomi cu insulină, cu preparate chimioterapeutice etc. Administrarea lipozomilor în organism se poate face intravenos, subcutanat, intramuscular, sublingual, oral etc. În celulă lipozomii nimeresc de obicei ca rezultat al endocitozei (pinocitozei). Fiind înghițiți de membrana celulei, nimeresc astfel în vacuolă.

Fosfolipaza distruge stratul lipidic și substanța medicamentoasă se eliberează direct în interiorul celulei (transport intracelular). Aceasta permite de a crea preparate medicamentoase cu acțiune directă.

Lipozomii multilaminari pot interacționa cu celulele prin diferite mecanisme: pătrundere prin endocitoză în aparatul lizozomal celular; fuziune cu membrana plasmatică a celulelor, iar după pătrundere în citoplasmă suferă degradarea sau fuzionează cu membrana organelor intracelulare; cuplare cu suprafața celulelor prin interacțiuni electrostatice, iar apoi înglobare prin fuziune sau endocitoză; constituenții membranei lipozomale pot avea un schimb lipidic cu membranele celulare. Atunci când se încorporează substanțe medicamentoase în lipozomi în scopul unei cedări selective în anumite organe sau țesuturi, tehnicile de dirijare urmăresc fie evitarea acumulării lipozomilor în locuri nedorite (reducând astfel toxicitatea), fie optimizarea eliberării în celule specifice (potențind astfel efectul dorit).

Domeniile de cercetare cu obiectiv aplicativ ale lipozomilor sînt cele referitoare la îmbunătățirea eficienței terapeutice a unor substanțe medicamentoase cu indice terapeutic mic și cu toxicitate ridicată; distrugerea unor agenți patogeni intercelulari; activarea macrofagelor.

S-au constatat următoarele avantaje prin încorporarea substanțelor medicamentoase în lipozomi: diminuarea eliminării prin excreție renală sau prin biodegradare a substanței active; se modifică distribuția substanței medicamentoase; poate fi mascată acțiunea antigenică; este favorizată penetrarea intracelulară a substanței active și se pot diminua unele fenomene de rezistență; poate crește specificitatea de acțiune; lipozomii sînt biodegradabili, netoxici. Dintre dezavantaje amintim: capacitatea redusă de încorporare; tropism accentuat pentru ficat și splină; prepararea industrială și conservarea, dificile încă.

Încorporarea de substanțe medicamentoase sau de enzime în **eritrocite**, eritrocite transformate în microcapsule prin învelire cu polimeri semipermeabili, sau folosirea de **microcapsule** sau **celule artificiale**, precum și prin utilizarea de fibroblaști și leucocite în terapia de înlocuire a unor deficite ori deficiențe enzimatice, prezintă alte modalități de folosire a unor transportori celulari atît ca terapie de substituie, cît și ca sistem de cedare a unor substanțe medicamentoase sau chiar de transport la țintă a unor molecule încorporate.

Cercetarea **precursorilor medicamentoși bioreversibili** a dobîndit amploare și succese în ultimii 15–20 ani. Precursorii medicamentoși bioreversibili sînt derivați chimici care au proprietăți farmaceutice sau farmacocinetice superioare, îmbunătățite, față de cele ale moleculelor substanțelor medicamentoase din care au provenit.

Conferind precursorilor medicamentoși anumite caracteristici fizico-chimice, se poate realiza o cedare cu o viteză controlată, o micșorare a toxicității și o dirijare spre locuri specifice a moleculelor substanței medicamentoase. În scopul terapiei la țintă, precursorul medicamentos trebuie să fie transportat ușor la locul acțiunii, iar preluarea sa de receptor să fie rapidă; la locul acțiunii precursorul trebuie să sufere o conversie selectivă, comparativ cu alte locuri, eliberînd substanța medicamentoasă activă, inclusiv față de organe bine perfuzate ca ficatul și rinichii; după hidroliza precursorului și eliberarea substanței active, aceasta trebuie să fie reținută de țesutul afectat. Pînă în prezent s-au obținut unele succese legate de transportul specific la țintă prin intermediul precursorilor medicamentoși, deși există și insuccese determinate de nerealizarea unuia sau altuia din factorii esențiali enumerați mai sus.

O altă cale de dirijare a medicamentelor la țintă este folosirea **enzimelor imobilizate**. Enzimele imobilizate reprezintă preparate farmaceutice, la care substanța medicamentoasă este legată fizic sau chimic cu un purtător dur –

matriță - cu scopul stabilizării substanței active și prelungirii acțiunii lor.

Enzima poate fi legată prin covalență cu faza dată, electrostatic, copolimerizat, inclusă în lipozom, în polimer, încapsulat etc.

Cel mai des enzima este legată cu polimeri (insolubili sau hidrosolubili) prin covalență: (celuloză, poliacrilamidă, polizaharide etc.).

Scopul enzimelor imobilizate urmărește crearea preparatelor medicamentoase, substituirea enzimelor naturale în organism în cazul afecțiunilor genetice (glucoza-6-fosfatdehidrogenaza etc.), ori în calitate de agent, care specific distruge produsele toxice ce apar în urma schimbului de substanțe din organism.

Imobilizarea mărește stabilitatea fermenturilor și prelungește acțiunea lor.

Azi cu scop terapeutic se folosesc pe larg preparate imobilizate ale enzimelor, hormonilor, mucopoliglucidelor etc.

Cercetările privind terapia specifică de organ și mai ales de tip de celulă au deschise și alte orizonturi: folosirea oligozaharidelor sub forma hidraților de carbon legați de proteine (lecitine), care se cunosc că există pe suprafața celulelor; utilizarea de anticorpi antireceptori farmacologic activi; utilizarea de analogi ai oligonucleotidelor ca substanțe medicamentoase.

Prin aceste modalități de medicație, farmacoterapia își pregătește armamentariumul adecvat unei terapii la nivel molecular, în pas cu cele mai noi cuceriri ale biologiei și imunologiei. În literatura de specialitate există lucrări experimentale preclinice și clinice care, aplicând diferite concepte, abordează o medicație la țintă, cu specificitate de organ sau de celulă.

BIBLIOGRAFIE

1. *Valentin Stroescu*. Bazele farmacologice ale practicii medicale. — București: Ed. Medicală, 1989. Vol. 1.—565 p. Vol. 2.—566 p.
2. *Victor Stănescu*. Tehnică farmaceutică. — București: Ed. Medicală, 1983. — 487 p.
3. *Farmacopeea Română*. — Ed. a IX-a. — București: Ed. Medicală, 1976. — Suplimente (1981, 1984).
4. *Fica C.* Îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor. — București: Ed. Medicală, 1983. — 439 p.
5. *Greco I., Popovici V.* Substanțe farmaceutice auxiliare. — Timișoara: Ed. Făclia, 1988. — 239 p.
6. *Greco I., Curca E.* Stabilitatea medicamentelor. — București: Ed. Medicală, 1987. — 373 p.
7. *Ionescu Stoian et. al.* Tehnică farmaceutică. *Ionescu Stoian, Ciocânelia V., Adam L., Rub-Soidac A., Ban I., Georgescu E., Savopol E.* — București: Ed. didactică și pedagogică, 1974. — 743 p.
8. *Leucuș S.* Introducere în biofarmacie. — Cluj-Napoca: Dacia, 1975. — 230 p.
9. *Leucuș S.* Farmacocinetica în terapia medicamentelor. — București: Ed. Medicală, 1989. — 271 p.
10. *Popovici A., Ban I.* Supozitoare. — București: Ed. Medicală, 1988. — 262 p.
11. *Popovici A.* Unguente farmaceutice. — București: Ed. Medicală, 1980. — 345 p.
12. *Popovici A., Gafițeanu E. et. al.* Preparate farmaceutice. — București: Ed. Medicală, 1987. — 711 p.
13. *Popovici A.* Reologia formelor farmaceutice. — București: Ed. Medicală, 1985. — 349 p.
14. *Алюшин М.Т., Артемьев А.И., Тракман Ю.Г.* — Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. М.: Медицина, 1974. — 152 с. — Библиогр. с. 76—80 (79 назв.) и с. 148—151 (68 назв.).
15. *Барбэрошиу И. Е., Богачева Л. Г., Прокопишин В. И.* Гидрофобные защитные средства. — Кишинев: Штиинца, 1975. — 65 с.
16. *Гендролис А. — Ю.А.* Глазные лекарственные формы в фармации. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
17. Государственная Фармакопея Союза Советских Социалистических Республик. Министерство здравоохранения СССР. — 11-е изд. 1987. — Вып. 1: Общие методы анализа. — М.: Медицина. — 336 с.; Министерство здравоохранения СССР. — 11-е изд. 1990. — Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М.: Медицина. — 400 с.
18. *Гурин И.С.* Классификация таблеток и их качество. — Ленинград, 1982. — 132 с.
19. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х т. — Кишинев: Картия молдовеняскэ, 1989. — Часть 1. — 542 с. — Часть 2. — 526 с.
20. *Муравьев И.А.* Технология лекарств: Учебник для фармац. фак. и ин-тов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1980. — Т. 1—1980. — 391 с. — Т. 2. — 1980. — 393—794 с.

21. *Муравьева В.А.* Фармакогнозия. — М: Медицина, 1991. — 560 с.
22. *Солодовник В.Д.* Микрокапсулирование. — М.: Химия, 1980. — 216 с.
23. Справочник. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР / Под ред. М.А.Клюева, 2-е изд. — М.: Медицина, 1989. — 510 с.
24. *Тенцова А.И., Грецкий В.М.* Современные аспекты исследования и производства мазей. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
25. *Тенцова А.И., Ажгихин И.С.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств: (Введение в биофармацию). — М.: Медицина, 1974. — 336 с. Библиограф. с.309—334.
26. Технология лекарственных форм: Учебник для студентов фармацевтических институтов: В 2-х т., — М.: Медицина, 1991. Том 1 / Под ред. Т.С.Кондратьевой. — 496 с. Том 2 / Под ред. Л.А.Ивановой. — 1991. — 544 с.
27. *Тривен М.* Имобилизованные ферменты: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 213 с.
28. Химико-фармацевтическое производство за рубежом. Экспресс информация. ВНИИ-СЭНТИ.

PREFAȚĂ	3
INTRODUCERE	5
Partea întâi. GENERALITĂȚI	7
<i>Capitolul 1. Organizarea producerii de medicamente în condiții de uzină</i>	7
<i>Capitolul 2. Stabilitatea medicamentelor</i>	26
<i>Capitolul 3. Procesele și aparatele principale ale tehnologiei medicamentelor. Întrebările de producere generale</i>	52
<i>Capitolul 4. Pulverizarea și cernerea corpurilor solide</i>	68
<i>Capitolul 5. Amestecarea lichidelor și solidelor</i>	87
<i>Capitolul 6. Separarea corpurilor solide și lichide</i>	98
<i>Capitolul 7. Procese de căldură. Încălzirea și răcirea. Evaporarea. Uscarea</i>	114
<i>Capitolul 8. Solvenți și extragenți</i>	158
Partea a doua. TEHNOLOGIA FORMELOR MEDICAMENTOASE	192
<i>Capitolul 9. Preparate extractive din produse vegetale</i>	192
<i>Capitolul 10. Tincturi</i>	227
<i>Capitolul 11. Extracte</i>	231
<i>Capitolul 12. Uleiuri medicinale extractive</i>	248
<i>Capitolul 13. Preparate extractive maximal purificate (neogalenice)</i>	252
<i>Capitolul 14. Preparate medicamentoase de origine animală (opoterapicele)</i>	272
<i>Capitolul 15. Preparate din plante medicinale proaspete și stimulatorii biogeni</i>	309
<i>Capitolul 16. Soluții medicamentoase</i>	318
<i>Capitolul 17. Specii (Species). Pulberi (Pulveris)</i>	342
<i>Capitolul 18. Comprimate (Tabulettae)</i>	350
<i>Capitolul 19. Capsule gelatinoase (Capsulae gelatinosae)</i>	447
<i>Capitolul 20. Microcapsule (Microcapsulae)</i>	464
<i>Capitolul 21. Drajeuri. Microdrajeuri. Spansule. Granule</i>	471
<i>Capitolul 22. Forme medicamentoase gazoase</i>	475
<i>Capitolul 23. Suspensii și emulsii farmaceutice. Linimente</i>	489
<i>Capitolul 24. Unguente și paste</i>	503
<i>Capitolul 25. Emplastre. Lichide adezive. Sinapisme</i>	528
<i>Capitolul 26. Săpunuri (Sapones)</i>	518
<i>Capitolul 27. Forme medicamentoase rectale, vaginale și uretrale.</i> <i>Creioane medicinale</i>	540
<i>Capitolul 28. Forme medicamentoase pediatrice și geriatrice</i>	557
<i>Capitolul 29. Preparate oftalmice</i>	561
<i>Capitolul 30. Forme medicamentoase injectabile</i>	567
<i>Capitolul 31. Formele medicamentoase cu cedare programată a principiului activ</i>	666
<i>Bibliografie</i>	683