

Respect Prof. Univ. Dr. și cărți

Iuliana POPOVICI

Facultatea de Farmacie
UMF „Gr.T. Popa” Iași

Prof. Univ. Dr.

Dumitru LUPULEASA

Facultatea de Farmacie
UMF „C. Davila” București

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

Volumul 1
Ediția a IV-a

- Tehnologie farmaceutică generală
- Forme farmaceutice ca sisteme disperse omogene
- Forme farmaceutice sterile

Lista autorilor

Prof. Univ. Dr. Iuliana POPOVICI

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași
Facultatea de Farmacie, Str. Universității nr. 16, 700115, Iași

Prof. Univ. Dr. Dumitru LUPULEASA

Universitatea de Medicină și Farmacie „C. Davila”, București
Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia nr. 6, 70138, București

Cu contribuția :

Prof. Univ. Dr. Adriana CIURBA

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
Facultatea de Farmacie, Str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300, Târgu Mureș

Prof. Univ. Dr. Ileana Cornelia COJOCARU

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași
Facultatea de Farmacie, Str. Universității nr. 16, 700115, Iași

Conf. Dr. Mircea HÎRJĂU

Universitatea de Medicină și Farmacie „C. Davila”, București
Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia nr. 6, 70138, București

Prof. Univ. Dr. Victoria HÎRJĂU

Universitatea de Medicină și Farmacie „C. Davila”, București
Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia nr. 6, 70138, București

Conf. Dr. Lăcrămioara OCHIUZ

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași
Facultatea de Farmacie, Str. Universității nr. 16, 700115, Iași

Farm. Dr. Emanuela Antoneta POPA

Walgreen Co., The Pharmacy America Trusts®, Detroit, Michigan, SUA

Conf. Dr. Gabriel ȘARAMET

Universitatea de Medicină și Farmacie „C. Davila”, București
Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia nr. 6, 70138, București

Cuprins

Lista autorilor	7
Conținutul tratatului de <i>Tehnologie farmaceutică</i>	9
Mulțumiri	19
Introducere la ediția a IV-a	21
Abrevieri în limba română	23
Abrevieri pentru denumiri în limbi străine	25

PARTEA I

Tehnologie farmaceutică generală

CAPITOLUL I

Evoluția medicamentului și a actului farmaceutic (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	29
1. Perioada empirică, religioasă	29
2. Perioada filozofică	30
3. Perioada experimentală	31
4. Perioada științifică	32
5. Actul farmaceutic pe teritoriul Țărilor Române	33
6. Evoluția medicamentului industrial	33

CAPITOLUL II

Definiția, obiectivele și importanța Tehnologiei farmaceutice (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici)	38
--	----

CAPITOLUL III

Noțiuni generale despre medicament (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	41
<i>Remedii, medicamente, forme farmaceutice</i>	41
1. Definiția și componentele medicamentului	41
2. Criterii moderne de clasificare a medicamentelor	44
2.1. Concepția terapeutică	44
2.2. Originea, natura și compoziția materiilor prime	44
2.3. Toxicitatea	45
2.4. Modul de formulare	46
2.5. Gradul de dispersie	48
2.6. Repartizarea dozelor de substanță medicamentoasă în forma farmaceutică	49
2.7. Operațiile farmaceutice	49
2.8. Starea fizică de agregare	49
2.9. Compoziția	49
2.10. Modul de prescriere și de eliberare	49
2.11. Călea de administrare	49
2.12. Specificitatea acțiunii terapeutice	50
2.13. Sistemul ATC	50
2.14. Locul de acțiune și eliberare a substanței medicamentoase	51
3. Produse parafarmaceutice	54
3.1. Produse de parfumerie, înfrumusețare și igienă corporală	54
3.2. Produse dietetice, produse alimentare destinate copiilor și bătrânilor	54
3.3. Accesorii	54
3.4. Produse de uz domestic și rural	54
<i>Materii prime farmaceutice</i>	55
1. Substanțe medicamentoase	56
1.1. Toxicitatea	56
1.2. Acțiunea farmacologică	57
1.3. Natura materiilor prime	57
1.4. Originea materiilor prime	57

2. Substanțe auxiliare	58
3. Materiale de condiționare-ambalare	60
4. Legislații, cerințe, testarea și etichetarea materiilor prime	60
4.1. Legislații și cerințe pentru materiile prime	60
4.2. Testarea materiilor prime	61
4.3. Clasificarea și etichetarea materiilor prime	61
4.4. Fișa cu date privind siguranța materiei prime	61
4.5. Manipularea substanțelor	62
4.6. Niveluri de expunere ocupațională	63
CAPITOLUL IV	
Crearea de medicamente	65
<i>Prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacie</i> (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Ileana Cornelia Cojocar)	65
1. Monopolul farmaceutic	65
2. Prescrierea, prepararea și eliberarea medicamentelor în farmacie	65
2.1. Prescrierea medicamentelor	66
2.2. Prepararea medicamentelor în farmacie	68
2.3. Eliberarea medicamentelor din farmacie	77
2.4. Relațiile farmacistului cu pacientul	78
<i>Cercetarea, dezvoltarea și fabricația medicamentelor în industrie</i> (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa, Conf. Dr. Lăcrămioara Ochiuz)	83
1. Cercetarea și dezvoltarea de medicamente	84
1.1. Cercetarea și prepararea substanței medicamentoase	84
1.2. Dezvoltarea unui medicament	85
2. Realizarea în faza-pilot a medicamentelor	106
2.1. Rolul pilotului	106
2.2. Structura și responsabilul de pilot	106
2.3. Plasarea stației-pilot în întreprinderea de medicamente	107
2.4. Spațiile și echipamentele de studiu pentru pilot	107
2.5. Personalul serviciului-pilot	108
2.6. Organizarea studiilor-pilot	109
2.7. Fabricarea primelor loturi de medicamente	109
2.8. Rolul serviciului-pilot în modificarea tehnologiilor existente	109
2.9. Rolul pilotului în studierea unui nou material	110
3. Fabricația industrială a medicamentelor	111
3.1. Definiția, structura și caracteristicile industriei farmaceutice	111
3.2. Concepția globală a unei întreprinderi farmaceutice	112
3.3. Elemente care generează calitatea medicamentelor	113
4. Condiționarea medicamentelor	131
4.1. Definiție și condiții generale	131
4.2. Compoziția, proprietățile și utilizările materialelor de condiționare-ambalare	132
4.3. Tipuri de recipiente și articole de condiționare primară	163
4.4. Ambalarea medicamentelor	165
5. Depozitarea medicamentelor	165
6. Supravegherea medicamentelor	166
<i>Compatibilitatea, stabilitatea și conservarea medicamentelor</i> (Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa, Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Victoria Hirjău)	168
1. Compatibilitate și incompatibilitate	168
1.1. Definiție și generalități	168
1.2. Interacțiuni farmaceutice	169
1.3. Interacțiuni terapeutice (fiziologice)	172
1.4. Posibilități de rezolvare a incompatibilităților	174
2. Stabilitate și instabilitate	174
2.1. Definiție și generalități	174
2.2. Cauzele instabilității medicamentelor	175
2.3. Factori care influențează degradarea medicamentelor	179
2.4. Perioada de valabilitate	180
2.5. Posibilități de stabilizare a medicamentelor	182
2.6. Supradozarea medicamentelor	186
3. Conservarea medicamentelor	186
3.1. Definiție și generalități	186
3.2. Conservanți antimicrobieni	186
3.3. Controlul microbiologic al medicamentelor	187
3.4. Metode de evitare a alterării medicamentelor	187
CAPITOLUL V	
Asigurarea calității medicamentelor (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa)	190
1. Definiție și generalități	190
2. Asigurarea calității medicamentelor în farmacie. Recomandări de Bună Practică Farmaceutică (BPF)	191
3. Asigurarea calității medicamentelor fabricate în industrie. Recomandări de Bună Practică de Fabricație (BPF)	191

4. Controlul calității	192
5. Texte legislative	194
6. Caracteristicile procedeele de analiză	197
7. Validarea analitică	197
CAPITOLUL VI	
Marketingul medicamentelor (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici)	199
CAPITOLUL VII	
Administrarea medicamentelor. Biofarmacie. Biodisponibilitate (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa, Conf. Dr. Lăcrămioara Ochiuz)	202
<i>Căile de administrare a medicamentelor</i>	202
1. Calea orală	202
2. Căile parenterale	203
3. Căile transmucozale	204
3.1. Căile mucoaselor buco-faringiene	204
3.2. Calea rectală	205
3.3. Calea vaginală	205
3.4. Calea uretrală	205
3.5. Calea nazală	205
3.6. Calea oftalmică	205
3.7. Calea auriculară	205
3.8. Calea pulmonară	205
4. Calea cutanată	205
<i>Transformarea medicamentelor în organism. Biofarmacie</i>	207
1. Etapele transformării medicamentelor. Bazele farmacocinetice	207
1.1. Faza biofarmaceutică	208
1.2. Faza farmacocinetică	208
1.3. Faza farmacodinamică	210
2. Mijloace și concepte ale biofarmaciei și farmacocineticii	211
2.1. Noțiuni matematice	211
2.2. Ordinul de reacție sau de transfer	213
2.3. Modele farmacocinetice	214
2.4. Noțiuni farmacocinetice de bază	216
<i>Procesul de absorbție</i>	220
<i>Biodisponibilitatea medicamentelor. Bioechivalența</i>	221
1. Definiții	221
2. Evaluarea biodisponibilității	223
2.1. Posibilități de determinare a biodisponibilității	224
2.2. Substituirea unui medicament cu altul	228
3. Posibilități de influențare a biodisponibilității	229
3.1. Factori fizico-chimici și farmaceutico-tehnologici	229
3.2. Factori fiziologici și patologici	241
<i>Forma farmaceutică și reacțiile secundare după administrare</i>	243
<i>Studiul cedării substanțelor medicamentoase din formele farmaceutice. Corelații in vitro/in vivo</i>	244
1. Determinarea vitezei de dizolvare	244
1.1. Metode și aparatură	244
1.2. Prelevarea probelor pentru analiză	252
1.3. Validarea procedurii	252
2. Evaluarea rezultatelor	252
3.1. Corelarea parametrilor neanalogi	253
3.2. Corelarea parametrilor analogi	253
3. Corelația in vitro - in vivo	253
4. Evaluarea critică a determinărilor dizolvării efectuate in vitro în vederea prognozării comportării in vivo	255
<i>Cronotehnologia și cronofarmacocinetica medicamentelor</i>	257
1. Definiții	257
2. Factori de care depinde efectul unui medicament	258
2.1. Periodicitatea condițiilor de fabricare	258
2.2. Reglarea dirijării formei farmaceutice	258
2.3. Periodicitatea condițiilor fiziologice de cedare a substanței din forma farmaceutică	258
2.4. Periodicitatea condițiilor de farmacocinetică	259
2.5. Periodicitatea acțiunii	260
CAPITOLUL VIII	
Medicamentele viitorului (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Victoria Hirjău)	262
<i>Dezvoltarea sistemelor terapeutice de transport și cedare la țintă</i>	263
<i>Dezvoltarea sistemelor farmaceutice cu cedare modificată</i>	264
<i>Optimizarea unor forme deja existente și utilizarea unor noi căi de administrare</i>	265

Forme farmaceutice

Forme farmaceutice (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa)	271
Forme farmaceutice ca sisteme disperse omogene	272
Bazele teoretice fizico-chimice ale soluțiilor	273
Proprietățile mecanice ale lichidelor. Viscositatea	273
Amestecarea fluidelor	274
Mecanismul de amestecare a lichidelor	275

CAPITOLUL IX

Forme farmaceutice lichide pentru uz oral (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Conf. Dr. Lăcrămioara Ochiuz)	277
--	-----

<i>Soluții</i>	277
1. Definiții și generalități	277
2. Istoric	278
3. Clasificare	279
4. Căile de administrare orală. Probleme biofarmaceutice	279
Medii biologice întâlnite de medicamente la nivelul gastrointestinal	281
5. Formularea soluțiilor	282
5.1. Solubilitatea și viteza de dizolvare	282
5.2. Asigurarea stabilității	296
5.3. Asigurarea caracterelor subiective	296
5.4. Inocuitatea, toleranța, eficacitatea	303
6. Materii prime	305
6.1. Substanțe medicamentoase	305
6.2. Substanțe auxiliare	305
7. Tehnologia soluțiilor	330
7.1. Prepararea soluțiilor în farmacie	330
7.2. Tehnologia de fabricare și condiționare a soluțiilor în industrie	334
8. Depozitarea, expediția și transportul	341
9. Caracterele și controlul calității soluțiilor	343
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	343

<i>Siropuri</i>	345
1. Definiții și generalități	345
2. Istoric	345
3. Clasificare	346
4. Căile de administrare	346
5. Formularea siropurilor	346
6. Materii prime	346
7. Tehnologia siropurilor	347
7.1. Prepararea siropurilor în farmacie	347
7.2. Tehnologia de fabricare și condiționare industrială	349
8. Depozitarea, transportul	353
9. Caracterele și controlul calității siropurilor	353
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	354

<i>Limonade</i>	355
-----------------------	-----

<i>Soluții buvabile</i>	355
-------------------------------	-----

<i>Ape aromatice și uleiuri volatile</i>	358
1. Definiții și generalități	358
2. Istoric	358
3. Căile de administrare	359
4. Formularea apelor aromatice	359
5. Materii prime	359
6. Tehnologia apelor aromatice și a uleiurilor volatile	359
6.1. Prepararea apelor aromatice în farmacie	359
6.2. Tehnologia de fabricare și condiționare industrială a apelor aromatice și a uleiurilor volatile	360
7. Depozitarea, transportul, stabilitatea	366
8. Caracterele și controlul calității apelor aromatice și a uleiurilor volatile	367
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	367

CAPITOLUL X

Forme farmaceutice lichide administrate pe mucoase (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa, Conf. Dr. Gabriel Șaramet, Conf. Dr. Mircea Hîrjău)	368
--	-----

<i>Forme farmaceutice auriculare</i>	369
1. Definiții și generalități	369
2. Istoric	370
3. Clasificare	370
4. Căile de administrare otică	371

5. Formularea medicamentelor otologice	373
6. Materii prime	374
6.1. Substanțe medicamentoase	374
6.2. Substanțe auxiliare	375
7. Tehnologia de preparare și condiționare a formelor otologice lichide	376
8. Depozitare	377
9. Caracterele și controlul medicamentelor otologice lichide	377
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	377
<i>Forme farmaceutice nazale</i>	379
1. Definiții și generalități	379
2. Istoric	380
3. Clasificare	381
4. Calea de administrare nazală	381
4.1. Anatomia pasajului nazal	382
4.2. Mucoasa respiratorie	383
4.3. Sistemul mucociliar	384
5. Formularea soluțiilor nazale	388
5.1. pH-ul	389
5.2. Izotonie	389
5.3. Stabilitate	390
5.4. Creșterea timpului de rezidență nazală	390
5.5. Mărirea absorbției nazale	391
5.6. Toleranță, inocuitate și eficacitate	391
6. Materii prime	392
6.1. Substanțe medicamentoase	392
6.2. Substanțe auxiliare	393
7. Tehnologia de preparare și condiționare a erinelor lichide	396
8. Depozitare	397
9. Sisteme pentru eliberarea nazală	397
10. Caracterele și controlul erinelor lichide	403
11. Biofarmacie. Biodisponibilitate	403
11.1. Factori fiziologici care influențează absorbția nazală	404
11.2. Factori fizico-chimici și tehnologici care influențează absorbția nazală	405
11.3. Strategii pentru mărirea disponibilității substanțelor în administrarea nazală	406
<i>Forme farmaceutice bucofaringiene</i>	409
1. Definiții și generalități	409
2. Istoric	411
3. Clasificare	412
4. Căile de administrare oromucozale	412
4.1. Cavitatea bucală	412
4.2. Faringele	415
4.3. Laringele	416
5. Formularea medicamentelor bucofaringiene	416
6. Materii prime	417
6.1. Substanțe medicamentoase	417
6.2. Substanțe auxiliare	417
7. Tehnologia de preparare și condiționare	417
8. Depozitare	417
9. Forme farmaceutice bucofaringiene	417
10. Caracterele și controlul calității formelor bucofaringiene lichide	419
11. Biofarmacie. Biodisponibilitate	419
<i>Forme farmaceutice rectale</i>	421
1. Definiții și generalități	421
2. Istoric	422
3. Clasificare	422
4. Calea de administrare rectală	422
5. Formularea medicamentelor rectale	422
6. Materii prime	423
6.1. Substanțe medicamentoase	423
6.2. Solvenți, vehicule și alte substanțe auxiliare	423
7. Tehnologia de preparare și condiționare a formelor rectale lichide	423
8. Depozitare	424
9. Forme rectale lichide	424
10. Caracterele și controlul formelor rectale lichide	425
11. Biofarmacie. Biodisponibilitate	425
<i>Forme farmaceutice vaginale</i>	426
1. Definiții și generalități	426
2. Istoric	427
3. Clasificare	427

4. Calea de administrare vaginală	428
5. Formularea medicamentelor vaginale	429
6. Materii prime	429
6.1. Substanțe medicamentoase	429
6.2. Solvenți, vehicule și alte substanțe auxiliare	430
7. Tehnologia de preparare și condiționare a formelor vaginale lichide	430
8. Depozitare	430
9. Caracterele și controlul formelor lichide vaginale	430
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	430
<i>Forme farmaceutice uretrale</i>	431

CAPITOLUL XI

Forme farmaceutice lichide pentru aplicații cutanate (Prof. Univ. Dr. Ileana Cornelia Cojocaru)	433
1. Definiții și generalități	433
2. Istoric	434
3. Clasificare	434
4. Calea de administrare	434
5. Formularea preparatelor pentru aplicații cutanate	436
6. Materii prime	436
6.1. Substanțe medicamentoase	436
6.2. Substanțe auxiliare	436
7. Tehnologia de preparare	437
7.1. Loțiuni medicamentoase	438
7.2. Loțiuni de protecție	439
7.3. Loțiuni cosmetice	440
7.4. Compresse umede	440
7.5. Sprayuri topice	440
7.6. Băi medicamentoase	440
7.7. Mixturile	440
7.8. Colodiile	440
8. Depozitare, expediție și transport	441
9. Caracterele și controlul calității	441
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	441

CAPITOLUL XII

Forme farmaceutice extractive din plante (Prof. Univ. Dr. Adriana Ciurba)	443
1. Definiții și generalități	443
2. Istoric	445
3. Clasificare	446
4. Căile de administrare	446
5. Formularea preparatelor extractive	446
6. Materii prime	449
6.1. Produse vegetale	449
6.2. Substanțe auxiliare	452
7. Tehnologia de fabricație	455
7.1. Spații și aparatură utilizate în farmacie	455
7.2. Spații de producție	455
7.3. Echipament de producție	455
7.4. Recipiente de condiționare	455
7.5. Fazele procesului tehnologic	456
8. Depozitarea, transportul și stabilitatea	474
9. Caracterele și controlul calității	475
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	475

PARTEA A III-A

Forme farmaceutice sterile

Forme farmaceutice sterile (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici)	479
---	-----

CAPITOLUL XIII

Forme farmaceutice parenterale	481
--------------------------------------	-----

<i>Medicamente injectabile</i> (Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici)	482
---	-----

1. Definiție și generalități	482
2. Istoric	484
3. Clasificare	485
4. Căile de administrare parenterale. Probleme biofarmaceutice	486
4.1. Căile intravasculare	486
4.2. Calea intramusculară	486
4.3. Căile subcutanate	486
4.4. Căile intraspinale (intratecale)	487

4.5. Calea intrapleurală	487
4.6. Calea intracardiacă	487
4.7. Căile intraarticulare și intrasinovială	487
4.8. Calea intramedulară	487
5. Formularea medicamentelor injectabile	487
5.1. Sterilitate	488
5.2. Lipsa particulelor insolubile	515
5.3. Apirogenitate	516
5.4. Inocuitate	520
5.5. Izotonie	520
5.6. Izohidrie și capacitate-tampon. Toleranță	525
5.7. Stabilitate	528
6. Materii prime	528
6.1. Substanțe medicamentoase	528
6.2. Substanțe auxiliare	529
7. Tehnologia de fabricație	538
7.1. Spații de producție	538
7.2. Echipament de producție	547
7.3. Recipiente de condiționare	549
7.4. Fazele procesului tehnologic	559
8. Depozitare. Expediție	587
9. Caracterile și controlul calității	587
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	589
<i>Forme farmaceutice perfuzabile</i> (Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa)	592
1. Definiție și generalități	592
2. Istoric	594
3. Clasificare	594
4. Calea de administrare	594
5. Formularea perfuziilor	594
6. Materii prime	595
7. Tehnologia de fabricație	595
7.1. Spații de producție	595
7.2. Echipament de producție	596
7.3. Recipiente de condiționare	596
7.4. Fazele procesului tehnologic	599
8. Depozitare, stabilitate	630
9. Caracterile și controlul calității	630
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	631
CAPITOLUL XIV	
Vaccinuri și imunoseruri (Conf. Dr. Lăcrămioara Ochiuz)	633
<i>Vaccinuri pentru uz uman</i>	633
1. Definiții și generalități	633
1.1. Bazele imunologice ale vaccinării	633
1.2. Natura vaccinurilor	634
2. Istoric	635
2.1. Vaccinuri microbiene	635
2.2. Vaccinuri virale	636
2.3. Vaccinuri virale descoperite după punerea la punct a tehnicii pe culturi de țesuturi	636
2.4. Vaccinuri polizaharidice	636
2.5. Vaccinuri în studiu	636
3. Clasificare	636
4. Căile de administrare	638
5. Tehnologia de fabricație a vaccinurilor	638
5.1. Vaccinuri preparate din agenți omorâți	638
5.2. Vaccinuri preparate din agenți vii atenuați	638
5.3. Vaccinuri preparate din polipeptide sintetice	639
5.4. Vaccinuri preparate din recombinanți genetici	639
5.5. Vaccinurile anti-idiotip	639
5.6. Vaccinuri ribozomale	639
5.7. Vaccinuri antiadezive	639
6. Depozitare	641
7. Caracterile și controlul calității	641
8. Indicații de utilizare	641
<i>Imunoseruri de origine animală pentru uz uman</i>	644
1. Definiție și generalități	644
2. Căile de administrare	644
3. Tehnologia de fabricare a imunoserurilor	645
3.1. Imunoseruri terapeutice	645

3.2. Imunoseruri purificate	646
3.3. Condiționare	646
4. Depozitare	646
5. Caracterele și controlul calității	646
6. Indicațiile imunoseroterapiei	646
CAPITOLUL XV	
Produse alergene (Conf. Dr. Lăcrămioara Ochiuz)	649
1. Definiții și generalități	649
2. Istoric	650
3. Clasificare	652
4. Căile de administrare	652
5. Materii prime	652
6. Fabricația produselor alergene	653
7. Depozitare	654
8. Caracterele și controlul calității	654
CAPITOLUL XVI	
Forme radiofarmaceutice (Prof. Univ. Dr. Dumitru Lupuleasa, Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Univ. Dr. Victoria Hirjău)	656
1. Definiții și generalități	656
2. Istoric	657
3. Clasificare	658
4. Căile de administrare	658
5. Obținerea izotopilor radioactivi	659
6. Fabricația de produse radiofarmaceutice	659
6.1. Spații de producție	659
6.2. Prepararea aseptică	659
6.3. Condiționare și ambalare	661
7. Depozitare. Stabilitate	661
8. Efectele radiațiilor asupra organismului și protecția împotriva radiațiilor	662
9. Controlul calității	662
10. Biodisponibilitate	663
CAPITOLUL XVII	
Forme farmaceutice oftalmice (Prof. Univ. Dr. Ileana Cornelia Cojocaru)	664
1. Definiții și generalități	664
2. Istoric	665
3. Clasificare	666
4. Calea de administrare	668
4.1. Anatomia ochiului	668
4.2. Lichidul lacrimal	669
4.3. Circulația sangvină oculară	670
4.4. Barierele hematooculare	671
5. Formularea colirelor	672
5.1. Sterilitate	672
5.2. Izotonie	673
5.3. Izohidrie	677
5.4. Stabilitate	678
5.5. Toleranța, lipsa de toxicitate	679
5.6. Complanța pacientului	680
5.7. Timpul de contact la nivelul mucoasei oculare și penetrația	681
5.8. Lipsa particulelor insolubile (pentru soluții) și limite pentru particule în formele oftalmice eterogene	682
6. Materii prime	682
6.1. Substanțe medicamentoase	682
6.2. Substanțe auxiliare	683
7. Tehnologia de fabricație	690
7.1. Spații de fabricație	690
7.2. Echipament de fabricație	690
7.3. Recipiente de condiționare	691
7.4. Fazele preparării medicamentelor oftalmice	693
8. Depozitare	709
9. Caracterele și controlul calității	710
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	710
10.1. Căile și mecanismele penetrației și absorbției oculare a medicamentelor	711
10.2. Factori care influențează penetrația	711
10.3. Posibilități de creștere a permeabilității corneene a substanțelor	713
Index	717

Evoluția medicamentului și a actului farmaceutic

Prof. Univ. Dr. Iuliana Popovici,
Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa

Medicamentul a apărut o dată cu omul însuși, iar prepararea multiplelor forme farmaceutice utilizate pentru îngrijirea și vindecarea bolnavilor este cunoscută încă din Antichitate.

Începând din timpuri străvechi, medicamentul a cunoscut o lungă istorie, care se confundă și este strâns legată de istoria medicinei, marcată fiind de civilizațiile succesive.

Istoria medicamentului și a actului farmaceutic este divizată în patru părți :

- perioada empirică, religioasă ;
- perioada filozofică ;
- perioada experimentală ;
- perioada științifică.

1. Perioada empirică, religioasă

Cunoaștem foarte puține date despre metodele de tratament medicamentos utilizate în trecutul foarte îndepărtat al omenirii, dar se consideră că boala este anterioară omului, medicina de asemenea și, prin urmare, și farmacia, deoarece animalele au utilizat primele anumite plante atunci când sufereau.

Apariția actului farmaceutic a avut loc deci în preistorie și a fost mai întâi instinctiv sau empiric.

Nu avem de unde afla care erau plantele folosite curent de omul primitiv, dar în străduința lui de a-și diversifica hrana, a observat că unele plante aveau însușiri tămăduitoare, iar altele erau otrăvitoare sau cu efecte mortale.

Oamenii au cercetat cauzele bolilor și mijloacele de vindecare împrejurul lor și, negăsindu-le explicația, le-au atribuit unor forțe supranaturale oculte, răuvoitoare, farmacia empirică fiind practică, mai înainte, de magicieni. De-a lungul istoriei popoarelor, utilizarea plantelor a fost legată de practicile magice sau religioase care însoțeau prepararea, prescrierea și utilizarea lor.

Din cauza condițiilor de viață foarte grele, omul primitiv trăia 30-40 de ani ; cei care atingeau o vârstă mai înaintată aveau o experiență mai bogată și dintre aceștia au fost aleși la început *vracii*, ce au devenit și conducători de trib și religioși.

De-a lungul veacurilor, vracii au cumulat funcțiile administrative (șef de trib), spirituale (preot), cu cele de medic și farmacist.

La începuturile sale, omenirea nu a făcut diferențieri în sensul unei specializări anume, în persoana capabilă a recunoaște și prepara un remediu și, respectiv, persoana autorizată a-l prescrie întâi și a-l aplica apoi bolnavului, pentru vindecarea acestuia.

Inițial, vindecătorul era concomitent medic și farmacist astfel că, timp de milenii, medicina și farmacia au fost contopite într-o știință și practică unitară, până când, ca urmare a unei specializări avansate, s-au separat pe profile aparent distincte.

Oamenii arhaici au avut medicamentele lor, o adevărată „farmacologie empirică”, de care s-au folosit conștient și care cuprindea în mare parte leacuri de origine vegetală, animală, dar și chimică, minerală, cum ar fi : argila, nămolul, tuful vulcanic, caolinul, bitumul, sarea, potasiul, apele termale sulfuroase ș.a.

Cele mai vechi remedii utilizate erau : fierturile de buruieni (infuziile și decocturile de astăzi), ungerile, spălările, prafurile, uleiuri, băuturi și sucuri fermentate în care dizolvau prafuri, inhalatii, boluri, fumigații, lichide introduse în rect (apă de mare, apă caldă sau fierturi de buruieni) cu ajutorul unor tuburi de bambus, tivde tubiforme, în care se creștea presiunea prin suflare cu gura etc.

O dată cu apariția primelor civilizații, oamenii au comunicat între ei și chiar dacă, milenii la rând, descoperirile au circulat cu greutate, de la ei au rămas obiecte de cult „medicale”, ce reprezintă primele informații scrise, cu caracter „științific”, referiri la produse vegetale, animale și minerale utilizate în terapeutică.

Această farmacie empirică acoperă prima perioadă a istoriei profesiei și nu știm care farmacie este mai veche : cea egipteană, cea chineză sau cea mesopotamică.

Așa se explică de ce găsim elemente de civilizație chineză în India sau Mesopotamia și, la diverse intervale de timp, în Egipt, apoi la greci, la romani, la arabi, istoricilor fiindu-le greu, chiar imposibil, să traseze linii precise între aceste civilizații, deși unele au apărut la diferențe de secole față de altele.

Între sfârșitul mileniului al IV-lea și mileniul al II-lea, aceste popoare aveau un fond farmacologic de mult consacrat și folosit.

În textele *egiptene*, persoana medicului apare consemnată ca sacerdot-medic, medic și scrib-medic, ca unic reprezentant al „științelor medicale”, cu atribuții pe care le va avea mai târziu farmacistul. Cunoștințele și scrisul își aveau divinitatea în persoana lui THOT, zeu al medicinei și patronul medicilor, onorat cu epitetul *ph-ar-maki*, care înseamnă „cel care conferă siguranță”, considerat a fi la originea cuvântului grec *pharmakon*.

Prima scriere cu caracter de farmacopee este papirusul lui EBBERS, de la mijlocul secolului XVI î.e.n., găsit la Teba, în Egipt, care cuprinde circa o mie de rețete pe bază de plante, minerale, organe animale, compuse după aceleași principii aplicate și astăzi, cu indicații privind forma farmaceutică și metoda de preparare.

Vechii egipteni foloseau prafuri, pilule, macerate, decocturi, cataplasme, emplastre, colire, inhalatii, unguente, supozitoare, clisme, fumigații, soluții apoase, uleioase, alcoolice (în bere) ș.a.

Se consideră că termenul de *chimie*, provine de la vechii egipteni și derivă de la *Chemi* = țara neagră, denumire dată de egipteni, în vechime, patriei lor; el a fost preluat de arabi ca: *al-chema* și de greci sub denumirea de: *chemeea*.

În *Orientul Mijlociu*, cea mai veche farmacopee este considerată farmacopeea din SUMER, sub formă de tăblițe din lut, găsite la NIPPUR, în BABILON, datând de la sfârșitul mileniului III î.e.n. Din acestea se cunosc: 120 de chimicale, peste 250 de plante medicinale și peste 180 de medicamente de origine animală în diverse forme farmaceutice.

Sunt descrise droguri vegetale: salcia, părul, bradul, cimbrul; droguri minerale: sarea marină, nitratul de potasiu; forme farmaceutice: decocturi, alifii cu ulei de cedru etc.

Din examinarea tăblițelor de lut descoperite la Nippur, reiese că în Sumer existau două tipuri distincte de practici medicale: cea mistico-religioasă practică de *ashipu* (vrăjitor) și cea empirică, practică de *a-zu* (medic). *A-zu* (cel care cunoaște apa) era specialist în remedii din plante; prescria și prepara medicamente și confecționa bandaje și plasturi medicinali.

Alt document este codul lui HAMMURABI, din orașul SIPPAR, care conține rețete, cu indicarea preparării lor, cântărindu-se precis componentele, ceea ce denotă utilizarea de balanțe și a unui sistem de greutate.

În *China*, în cursul mileniului I î.e.n. apar și lucrări propriu-zise medicale și farmaceutice; mai cunoscută este farmacopeea chineză numită PEN-TSAO, în care sunt prezentate date elementare ale actului farmaceutic: alegerea și recoltarea plantelor, utilizarea lor, cât și un număr mare de medicamente de origine animală și minerală; arsen, mercur, alaun, aur, argint, sulfat de zinc, sulf (în scabie). Formele farmaceutice erau diverse: soluții, colire, unguente, paste, prafuri, pilule, emplastre, boluri, sucuri de plante, decocturi.

Vechii chinezi cunoșteau acupunctura, ignipunctura, anestezia generală, variolizarea.

2. Perioada filozofică

Această perioadă începe de la anul 1.000 î.e.n. și durează până în anul 900 e.n., fiind dominată de personalitatea unor medici greci și romani.

La *vechii greci*, medicina era divinizată, APOLLO, zeul soarelui și al medicinei, și fiul lui, ASCLEPIOS, erau venerați în temple. Asclepios devine zeul medicinei și vindecătorul suprem, el fiind reprezentat în gravuri rezemat într-un baston pe care se încolăcește șarpele, simbol al legăturii cu pământul, izvor de leacuri. În alte gravuri era însoțit de fiica sa HYGIEA, care ținea în mână o cupă din care bea șarpele (această reprezentare a devenit simbolul farmaciei) sau de PANACEEA, zeița care vindecă toate bolile.

Treptat, medicina se laicizează și, în secolul lui PERICLE (sec. V î.e.n.), filozofi ca PLATON, SOCRATE și ARISTOTEL discutau despre arta medicală în piețele publice. Medicii laici sunt grupați în „școli medicale”, fiind numiți *asclepiazi*, în cinstea lui ASCLEPIOS, patronul medicinei.

Terapeutică Greciei antice este dominată de personalitatea lui HIPPOCRATE, fiind considerat „părintele medicinei”. S-a născut în insula Cos (450-377 î.e.n.) și prin școala sa inaugurează era raționalismului, cu obsedantul ei „de ce se întâmplă”, fără de care nu există progres. Operele lui Hippocrate și ale elevilor săi au fost adunate în sec. III-II î.e.n., în timpul înfloririi medicinei alexandrine, într-o colecție, numită *Corpus hippocraticum*, care cuprindea aproape 300 medicamente.

În concepția hipocratică, același medicament poate avea efecte deosebite și se folosea după două principii – cel al contrariilor, față de simptomele bolii (*contraria contrariis curantur*) sau cel cu efecte asemănătoare bolii (*similia similibus curantur*), principii care stau și astăzi la baza terapiei medicamentoase – alopatia și homeopatia. Un aspect deosebit de important îl reprezintă preocupările etice și deontologice exprimate în „Jurământul lui Hipocrate”, din care se constată că cele două discipline, medicina și farmacia, erau practicate de aceeași persoană.

Școala științifică și practica medicală, deci și cea farmaceutică, aparțineau medicilor-farmacisti numiți *iatros* (gr. *iatros* = medic); ea se desfășura în locuința acestora – *iatreion* (oficina medicală), iar stocul de medicamente era păstrat într-un spațiu numit *apothiki* (gr. *cămară*, depozit). Acest cuvânt este la originea termenului latin *apoticarius*, ajuns astăzi ca: *Apotheke* (germ., farmacie) și *apothicairie* (franc. veche, farmacie), respectiv *Apotheker* sau *Apothicaire* (farmacist).

Alături de medicii propriu-ziși (*iatros*) care și preparau singuri remediile, au existat și vindecători care practicau empiric această profesie: *pharmakopoles* (gr. *farmakon* = remediu, medicament + *poleo* = a vinde) cât și cei care preparau leacuri vegetale: *rhizotomos* (gr. *rhiza* = rădăcină + *tomao* = a tăia).

În greaca veche era folosit cuvântul *pharmakon*, care derivă din *phero* = a purta, ce a dat substantivele *pharma* și *pharmakon*. Inițial a însemnat „ceea ce poartă pământul”, ca apoi să aibă sensul de *medicament*, fiind preluat în limba latină sub forma de *pharmacum*, care a ajuns

până la noi; el stă la baza multor cuvinte, *farmaco-* fiind un element de compunere care introduce, în termenii medico-farmaceutici de astăzi, referirea la medicament (ex.: farmacografie, farmacologie, farmacodinamie, farmacie, farmacopee etc.).

MITHRIDATE al VI-lea Eupator, regele Pontului (123-63 î.e.n.), pentru a se feri de otrăvire, ingera zilnic doze crescânde de otrăvuri; de la numele lui derivă noțiunea de *mitridatism* (obișnuință la otrăvuri).

Romanii s-au inspirat din medicina empirică a vechilor popoare.

Cel mai mare medic-farmacist al Antichității a fost CLAUDIUS GALENUS (130-210 e.n.), născut la Pergam, Smirna (Asia Mică); el vine la Roma ca medic al lui Marcus Aurelius și Septimius Severus; avea oficina pe Via Sacra. Galenus a dezvoltat mult arta de a vindeca, punând bazele studiului preparării medicamentelor.

A compus mai mult de 500 lucrări de medicină, în care o mare parte cuprinde clasificarea medicamentelor și compoziția lor, descrierea preparării formelor farmaceutice și conservarea acestora. Dintre acestea, cele 14 cărți de *Ars magna* (*Megatechne* sau *Metoda terapeutică*) au devenit un îndrumar prețios sute de ani mai târziu, Galenus fiind socotit „părinte al farmaciei”, iar ca omagiu „știința care transformă drogurile în medicamente” s-a numit „farmacie galenică”, denumire care s-a păstrat până în zilele noastre.

Adepii medicației cu remedii și formule medicamentoase de origine vegetală cunoscute, în cea mai mare parte, din Antichitate, au fost denumiți galeniști, iar medicamentele lor se numeau *galenica*, noțiuni care se mențin și astăzi; în secolele XVI și XVII, apar medicamentele *spagirice*, *chimice*, denumire introdusă de PARACELSUS.

Celebru este și DIOSCORIDE, medic grec, refugiat la Roma, autorul celei mai importante opere a Antichității, *De materia medica*, considerat „părintele fitoterapiei”.

În Roma antică, ca și în Grecia, medicamentele se vindeau în oficină deschise direct pe stradă și publicitatea lor era autorizată; în laboratoare se preparau uleiuri și parfumuri, unguente, cosmetice.

Din Italia, medicina se răspândește în Franța. După căderea Imperiului Roman, tradițiile medicale au fost conservate în mănăstiri, unde monahii copiau rețetele vechi (sec. XII-XVI). Școala laică supraviețuiește în câteva centre, cum este școala de la Salerno.

Intoleranța religioasă devine un obstacol pentru ideile progresiste; obscurantismul, misticismul, magia, astrologia și mai ales inchișiția împiedică progresul medicinei și farmaciei.

3. Perioada experimentală

A treia perioadă a istoriei farmaciei se întinde din Evul Mediu până în secolul al XVII-lea, toate descoperirile având la bază observarea și experimentarea, fără de care nu se poate concepe progresul.

O contribuție însemnată la dezvoltarea științelor farmaceutice au adus-o alchimiștii. Influența arabă se află

la baza acestei evoluții; ei inventează aparatul de distilat și distilarea, antrenarea cu vapori (apele aromatice), izolează alcoolul etilic, aldehydele, o serie de alcaloizi, descoperă zahărul din trestia de zahăr, sublimarea.

Tot arabii, în timpul domniei lui AL-MANSUR, au înființat prima farmacie publică în anul 754, la BAGDAD, cu specialiști în prepararea medicamentelor; în țările Europei, farmaciile publice erau inexistente.

Chiar dacă, de la această dată, farmacia începe să se contureze ca o specialitate aparte, aveau să mai treacă multe secole până când medicina și farmacia se vor separa total.

În această perioadă, celebru este AVICENNA (ABU ALI IBN SINA, IBN AVICENNA) (980-1037), medic și farmacist care a asimilat în opera sa tot ce era mai important în medicina antică greacă, latină, bizantină și arabă.

Cunoscute sunt și lucrările lui COHEN EL ATTAR, *Manual de officină*, care descrie în 25 capitole cunoștințele farmaceutice necesare activității la officină, sau tratatul lui MOISE MAIMONIDE (1135-1204), medic al sultanului din Cordoba, intitulat *Cartea explicării drogului medicinal*.

Prin expansiunile lor în Europa, arabii aduc cu ei alchimia și magia, alături de numeroase medicamente, și înființează primele farmacii.

Tot arabii au căutat să realizeze transmutații ale elementelor: de exemplu, mercurul și plumbul (metale imperfecte) puteau fi transformate în aur și argint (metale perfecte), cu ajutorul pietrei filozofale.

Contactul dintre medicina arabă și cea europeană a avut urmări importante pentru dezvoltarea medicinei și farmaciei occidentale. Este semnificativă desfășurarea în lumea arabă, cronologic pentru prima dată, a diferențierii farmaciei de medicină și constituirea ei într-o profesiune aparte, bine definită, prin crearea de farmacii, adică de localuri care cuprindeau două părți: una pentru primirea pacienților, alta pentru prepararea remediilor.

Astfel că, în sec. XII-XIII, și în Europa, farmacia devine distinctă față de medicină.

În Europa se deschide prima farmacie la Neapole, în 1140, la Paris în 1180, la Praga în 1278, la Basel în 1250, la Köln în 1248, la Trogir (Yugoslavia) în 1271.

Odată cu apariția primelor farmacii, în partea sudică a Franței, profesiunea de medic se separă de cea de farmacist, printr-o lege decretată în orașul Arles. Actul de jurisdicție, care pune bazele legale ale farmaciei în Europa occidentală, este dat de FREDERIK AL II-LEA, în 1240. De acum încolo, în istorica luptă a omului pentru păstrarea sănătății și vindecarea bolnavilor, farmacistul se găsește alături de medic.

Separarea celor două profesii a impus măsuri juridice și deontologice, și apariția de legislații specifice activității farmaceutice privind înființarea farmaciilor, relațiile dintre medici și farmaciști, reglementarea modului de funcționare a officinelor, prepararea, controlul medicamentelor și al materiilor prime, prețul, modul de eliberare etc.

Datorită atât influenței arabe, cât și dezvoltării cunoștințelor farmaceutice, apar primii farmaciști laici, numiți *apothecarius*, *speciatorius* sau *confectionarius*; alături de ei, mai găsim vânzătorii de mirodenii și medicamente:

pebrarii – vânzătorii de piper; aromatarii – vânzătorii de substanțe aromatice.

În Italia, din rândul comercianților de mirodenii se diferențiază categoria de *spezieri de medesine*, a farmaciștilor propriu-ziși.

În epoca Renașterii, o personalitate marcantă a farmaciei a fost PARACELUS (PHILIPPUS AUREOLUS THEOPHRASTUS BOMBASTUS VON HOHENHAIM, 1493-1541), care a pus bazele extracției vegetale, elaborând procedeele de preparare a tincturilor, și ale metaloterapiei și a introdus pentru prima dată ideea de *principiu activ*, discutând despre necesitatea cercetării „chintesenței din plante”.

Paracelsus introduce ideea de mare actualitate: *sensibilitatea individuală la medicamente*, observând că la doze similare, răspunsul diferă de la bolnav la bolnav, în funcție de particularitățile genetice.

În secolul al XV-lea, creșterea populației orașelor, frecvența epidemiilor, cererea mare de medicamente, înființarea farmaciilor publice, necesitatea introducerii unor norme unitare în prepararea, manipularea, controlul și eliberarea medicamentelor au determinat apariția primelor *farmacopei* (gr. *pharmakon* = remediu, medicament + *poein* = a face).

Prima lucrare a fost *Compendium aromatariorum* a medicului italian SALADINO D'ASCOLI, tipărită la BOLOGNA, în 1488. În sec. al XVI-lea, VALERIUS CORDUS tipărește *Dispensatorium pharmacopolarum*, la NÜRNBERG în 1548, prin care consolidează deontologia farmaceutică. Prima farmacopee din lume, realizată de un farmacist, este considerată lucrarea *Thesaurus Aramatariorum*, MILAN, 1512.

4. Perioada științifică

Descoperirile din domeniul științelor naturii, medicinei și farmaciei au luat o mare amploare și se succed rapid. Sunt astfel descoperite numeroase remedii minerale ca: sulfatul de sodiu (purgativ) în 1658, glucoza, de către medicul, farmacistul și chimistul J.R. GLAUBER în Germania, tartratul de sodiu și potasiu (laxativ) în 1672, de către PIERRE SEIGNETTE (Franța).

J.B. VAN HELMONT expune experiența sa privind prepararea și acțiunea medicamentelor, în lucrarea *Pharmacopolium Ac. Dispensatorium Modernum (Farmacia și prepararea modernă a medicamentelor)* în 1648.

În anul 1691, apare prima ediție a *Farmacopeei Universale*, a lui NICOLAS LÉMERY, farmacist și chimist francez, în 1675 se tipărește primul tratat de chimie, *Cours de Chimie*, iar în 1698, *Dictionnaire Universal des Drogues Simples*.

După descoperirea Americii, în sec. XVI, în farmacii apar droguri ca rădăcina de ipeca, ceaiul, cafeaua, ciocolata, tutunul, scoarța de China, balsamul de Peru, frunzele de Jaborandi, tuberculii de Jalapa, rădăcina de Polygala ș.a.

Se afirmă personalități de mare prestigiu ca medicul THOMAS SYDENHAM (1624-1689), care introduce în terapeutică tinctura de opiu ce-i poartă numele: *Laudanum*

liquidum Sydenhami; în 1640, farmacistul francez LAZARE RIVIÈRE introduce poțiunea-limonada Rivière, cu rol antiemetic; în 1672, TALBOT introduce, în Anglia, tinctura de China.

În sec. XVIII, au loc cele mai mari descoperiri în domeniul chimiei, astfel: KARL WILHELM SCHELE (1742-1786) descoperă un mare număr de acizi organici (citric, tartric, uric, malic, lactic, benzoic, galic, cianhidric), glicerina, acidul fosforic, arsenic, calomelul și elemente ca: oxigenul, clorul, iar din oase – fosforul.

În 1733, medicul englez THOMAS DOVER (1660-1741) prepară pulberea de opiu și ipeca, numită pulberea DOVER, cu rol expectorant, iar în 1786, THOMAS FOWLER (1736-1801), medic englez, prepară licoarea de metaarsenit de potasiu, utilizată ca tonic.

În 1657, Sir CHRISTOPHER WREN a injectat intravenos medicamente, iar RICHARD LOWER este cunoscut pentru experiențele de transfuzie de sânge. În sec. XVII se publică multe farmacopei: *Pharmacopeia Augustana* (1613) la Viena, *Codex Medicamentarius Sive Pharmacopeia Parisiensis* (1638), *Dispensatorium Boruso-Brandenburgicum* (1698), la Berlin.

Secolul XVIII este dominat de marile descoperiri – în botanică: CAROL LINNÉ; fizică: ALESSANDRO VOLTA, A.M. AMPÈRE, LUIGI GALVANI, R.A. RÉAUMUR, D.G. FAHRENHEIT, A. CELSIUS, A. BAUMÉ; chimie: J. PRIESTLEY descoperă oxigenul, dioxidul de carbon și oxidul de carbon, în 1774, iar în 1776, H. CAVENDISH descoperă hidrogenul; în 1788, M.V. LOMONOSOV și A.L. LAVOISIER au formulat „Legea conservării masei”.

Sunt izolate elemente ca iodul, bromul, magneziul și sunt preparate, în stare pură, principii active de origine vegetală: F.W. SERTÜRNER în 1806 – morfina; concomitent, P.J. PELLETIER și J.B. CAVEANTOU au izolat în 1818 stricnina, colchicina și brucina în 1819, emetina în 1807, chinina în 1818; H. CH. OERSTED izolează în 1819 piperidina, F.I. RUNGE în 1820 cafeina; P.J. ROBIQUET în 1832, codeina; G.F. MERCK în 1848 – papaverina; A. NIEMAN în 1860 – cocaina; NATIVELLE în 1868 digitalina ș.a.

SAMUEL HAHNEMANN (1755-1843) introduce homeopatia ca metodă terapeutică, controversată și astăzi.

Tot în această perioadă încep să se efectueze primele anestezii generale cu protoxid de azot, apoi cu eter și cloroform, de asemenea ca analgezic se utilizează opiu și tinctura de opiu.

LISTER, întemeietorul antisepsiei, utilizează fenolul pentru dezinfecția sălilor de operație și a instrumentarului chirurgical.

Se descoperă proprietățile analgezice și febrifuge ale acidului acetilsalicilic (aspirina), descoperit în 1853 de GERHARDT.

În 1869, LIEBREICH a sintetizat cloralhidratul, substanță cu proprietăți sedative și hipnotice.

LOUIS PASTEUR (1822-1895) pune bazele enzimologiei și bacteriologiei, creând vaccinul antirabic și înființează institutul care-i poartă numele (1887), iar medicul francez CL. BERNARD elaborează teoria și

practica medicinei experimentale, punând bazele fiziologiei moderne.

În anul 1777 ia ființă, la Paris, Collège de Pharmacie, iar în 1796 – Société libre des pharmaciens des Paris, care creează școala de farmacie.

5. Actul farmaceutic pe teritoriul Țărilor Române

După cum atestă documentele, pe teritoriul țării noastre existau, ca de altfel în întreaga Europă, două posibilități de îngrijire a sănătății : una cultă, asigurată de medicii curților domnești, și una empirică, la care apela populația.

În secolele premergătoare formării statelor feudale, în cele trei provincii, Moldova, Țara Românească și Transilvania, nu putem vorbi de o farmacie propriu-zisă ; ea va apărea abia în sec. XIII.

Dar în cursul Evului Mediu, între provinciile țării noastre au existat strânse legături în domeniul medicinei și farmaciei. Înainte de sec. XIII, nu există date scrise despre farmaciști și farmacii, dar au existat preocupări în acest sens – culegătorii și vânzătorii populari de leacuri vegetale empirice la care recurge populația.

De asemenea, medicina călugărească, practică în mănăstiri, care aveau *bolnițe* destinate clerului bolnav, se baza tot pe materia medicală populară : Tismana – sec. XIV, Bistrița (Oltenia) – sec. XV, Neamț (Moldova) – sec. XIV, Prislop (Transilvania) – sec. XIV.

Secole de-a rândul, poporul a fost nevoit să recurgă la vindecătorii proprii, empirici, din sate și târguri, care erau în același timp și culegători de plante medicinale : *doftoroaie*, *descântătoare*, *moașe* empirice.

Prima farmacie publică s-a înființat la Sibiu, în sec. XIV, și existența ei o atestă un document din 1494 ; în 1516 la Bistrița, în 1520 la Brașov, 1546 la Făgăraș, în 1573 la Cluj.

În sec. XVI, farmacopeea lui Valerius CORDUS din Austria : DISPENSATORIUM PHARMACOPOLARUM era oficială și în Transilvania.

În documentele vechi din Transilvania, farmacistul este înscris cu denumirea : *apothicarius* (lb. latină), iar medicamentele sunt indicate prin termenii : *medicamentum* (lb. latină) sau *arztnei* (lb. germană).

În provinciile române, în sec. XVII nu se utiliza încă termenul „farmacist”, ci acela de *spiciar* (1651) consemnat în timpul domniei lui Matei Basarab sau de *spicear*, din vremea lui Constantin Brâncoveanu.

Prin intermediul unor termeni neogrecești, de la cuvântul italian *speziale*, respectiv *spezeria* derivă vechile cuvinte românești de *spițer* (farmacist) și *spițerie* (farmacie).

În *Cartea românească de învățătură* (1646) și *Îndreptarea legii* (1652), pentru medicament se utiliza termenul de *vracevanie* (slav. *vraci* = medic).

În lucrările lui D. Cantemir apare numele de *doftorie*, uzual în sec. XVIII și XIX, ajuns până azi sub numele de *doctorie* ; concomitent se folosea și termenul *leac*.

La București, prima farmacie publică a fost înființată, în 1740, de farmacistul sas J. TRAUGOTT-SEULER,

iar în Moldova în 1757, la Iași, pe lângă spitalul Sfântu Spiridon.

În sec. XIX, fiecare oraș mai mare avea o farmacie ; pe lângă acestea existau și așa-numitele *dughene* în care se vindeau plantele medicinale, *drogherii*, cu vopsele și medicamente (de unde și cuvântul drog). *Dohtorii* se vindeau și în băcăni și chiar substanțe toxice care au produs multe accidente.

Termenii *farmacist* și *farmacie* (sub influență franceză) apar pentru prima dată menționați în Țările Române, în *Orânduiala pentru farmaciști*, în 1819, în 20 de articole, îndrumar dat sub domnitorul Alexandru Șuțu în Muntenia.

Între anii 1830 și 1834 se înființează la Iași prima societate : „Societatea de medici și naturaliști din Iași”, care includea și farmaciști și abia în 1870, la București : „Societatea farmaciștilor români”.

Înființarea învățământului medical și farmaceutic superior se datorează medicului militar francez Carol Davila, care inițial a organizat serviciul militar medical în România și apoi, în 1857, Școala națională de medicină și farmacie. Școala superioară de farmacie, cu durata studiilor de 5 ani, și-a deschis cursurile în anul 1862 la București și în 1879 la Iași.

La numai câțiva ani de la Unirea Principatelor – Moldova și Țara Românească – în statul unitar România, s-a editat prima farmacopee națională : *Farmacopeea Română*, în limbile română și latină, publicată în 1862, sub redacția lui C.C. Hepites, farmacist din Brăila.

6. Evoluția medicamentului industrial

Farmacia a fost strâns legată de importantele descoperiri științifice și numele unor cercetători iluștri în chimia extractivă și de sinteză, mai ales, figurează în palmaresul său.

Structura juridică a medicamentului și instituțiile sale au fost în mod egal marcate de condițiile în care s-a dezvoltat fabricarea medicamentelor, tehnologia de preparare și controlul lor. Până în sec. XIX, prepararea drogurilor și a remediilor era o artă, monopolul fabricării fiind recunoscut numai pentru farmaciști, în oficina lor. Dar spre sfârșitul acestui secol, marile descoperiri din chimia organică au bulversat toate tradițiile și au deschis calea preparării industriale.

Odată cu apariția primelor medicamente de sinteză sau semisinteză, farmacia, care opera până atunci pe baza prescripției medicale individualizate, a rețetei concepute de către medic, desigur pe baza unui diagnostic, dar în care compoziția și mai ales doza (variind în anumite limite) erau stabilite pentru fiecare pacient în parte, va trece, inițial, la organizarea unor laboratoare, în care un anumit medicament se prepara în serie mai restrânsă sau mai largă, pentru ca apoi aceste laboratoare mici să se transforme în nuclee industriale și ulterior în giganticele fabrici de medicamente de astăzi.

Industria farmaceutică a debutat în Germania și apoi în Elveția, la sfârșitul sec. XIX ; ea s-a născut din industria chimică și, în particular, din cea a coloranților.