

# Cuprins

Lista autorilor .....	6
Conținutul tratatului de <i>Tehnologie farmaceutică</i> .....	7
<i>Prefață</i> (Prof. Dr. Victor Stănescu) .....	17
Mulțumiri .....	18
Introducere .....	19
Abrevieri în limba română .....	20
Abrevieri pentru denumiri în limbi străine .....	21

## Partea a VI-a

### Forme farmaceutice ca sisteme disperse macroeterogene

<i>Forme farmaceutice ca sisteme disperse macroeterogene (macroscopice, grosiere)</i> (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa) .....	25
---	----

#### CAPITOLUL XXXII

Pulberi (Prof. Dr. Dumitru Lupuleasa, Prof. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Dr. Victoria Hirjău, Prof. Dr. Ana Maria Dumitrescu) .....	29
1. Definiții și generalități .....	29
2. Istoric .....	31
3. Clasificare .....	32
4. Căile de administrare .....	33
5. Formularea pulberilor .....	33
5.1. Dispersarea substanțelor medicamentoase: pulverizarea și amestecarea; obținerea pulberii .....	34
5.2. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a pulberilor în timp .....	72
5.3. Realizarea caracterelor subiective ale pulberilor .....	73
5.4. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică .....	73
6. Materii prime .....	74
6.1. Substanțe medicamentoase .....	74
6.2. Substanțe auxiliare .....	76
6.3. Materiale și recipiente de condiționare .....	79
7. Tehnologia de fabricare .....	80
7.1. Operații farmaceutice .....	80
7.2. Prepararea pulberilor de farmacie .....	153
7.3. Tehnologia de fabricare a pulberilor în industrie .....	159
8. Depozitare, expediție, transport .....	163
9. Caracterele și controlul calității .....	165
9.1. Examenul caracterelor macroscopice .....	165
9.2. Examenul microscopic și distribuția granulometrică .....	165
9.3. Parametri caracteristici microstructurii pulberilor .....	168
9.4. Analiza reologică a pulberilor .....	170
9.5. Determinarea capacității de adeziune (de aderență) .....	172
9.6. Determinarea capacității de adsorbție .....	173
9.7. Determinarea capacității de cedare a substanțelor medicamentoase .....	173
9.8. Determinarea pH-ului .....	173
9.9. Determinarea sterilității .....	173
9.10. Controlul masei totale pe recipient, al uniformității și al dozării .....	173
9.11. Controlul calității pulberilor liofilizate .....	174

10. Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase din pulberile farmaceutice .....	174
11. Exemple de pulberi .....	175
11.1. Pulberi de uz intern .....	175
11.2. Pulberi pentru uz parenteral .....	176
11.3. Pulberi pentru administrare cutanată .....	176
11.4. Pulberi administrate pe mucoase .....	178
<b>CAPITOLUL XXXIII</b>	
Forme farmaceutice încapsulate. Capsule (Prof. Dr. Habil. Eugen Mihai Diug, Farm. Dr. Octavian Diug) .....	181
<i>Capsule amilacee (cașete)</i> .....	182
1. Definiții și generalități .....	182
2. Istoric .....	182
3. Clasificare .....	182
4. Calea de administrare .....	183
5. Formularea conținutului cașetelor .....	183
6. Materii prime .....	183
6.1. Conținutul capsulelor amilacee .....	183
6.2. Învelișul capsulelor amilacee .....	183
7. Tehnologia de fabricare .....	183
7.1. Fabricarea cașetelor .....	183
7.2. Umplerea cu pulbere și închiderea cașetelor .....	184
7.3. Condiționarea cașetelor .....	184
8. Depozitare .....	184
9. Caracterile și controlul calității .....	184
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	184
<i>Capsule operculate (gelule)</i> .....	185
1. Definiții și generalități .....	185
2. Istoric .....	187
3. Clasificare .....	188
4. Căile de administrare .....	194
5. Formularea capsulelor operculate .....	194
5.1. Formularea pulberilor care se introduc în capsulele operculate .....	195
5.2. Formularea produselor lichide și semisolide pentru capsule .....	201
5.3. Cantitatea de formulă preparată .....	201
5.4. Selectarea mărimii capsulelor .....	202
5.5. Acoperirea capsulelor dure .....	202
6. Materii prime .....	204
6.1. Substanțe medicamentoase .....	205
6.2. Substanțe auxiliare utilizate pentru fabricarea pereților capsulelor .....	205
6.3. Alte substanțe auxiliare .....	210
7. Tehnologia de fabricare a capsulelor dure .....	211
7.1. Fabricarea pereților capsulelor dure .....	211
7.2. Tehnologia de fabricare a capsulelor dure ca formă farmaceutică (umplerea capsulelor) .....	216
8. Depozitare, expediție, transport .....	245
9. Caracterile și controlul calității .....	247
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	249
10.1. Aspecte privind biodisponibilitatea capsulelor tari .....	249
10.2. Capsule cu cedare specifică a medicamentelor în tractul gastrointestinal .....	253
10.3. Administrarea pe cale orală a capsulelor operculate .....	256
<i>Capsule gelatinoase moi</i> .....	258
1. Definiție și generalități .....	258
2. Istoric .....	260
3. Clasificare .....	260
4. Căile de administrare .....	262
5. Formularea capsulelor moi .....	262
5.1. Pereții capsulelor moi .....	262
5.2. Produsul de umplere a capsulelor gelatinoase moi .....	262
5.3. Strategii de formulare a capsulelor gelatinoase moi .....	266
5.4. Reformulări de capsule gelatinoase moi pentru mărirea ciclului de viață .....	267
5.5. Modificări ale capsulelor gelatinoase moi .....	267
6. Materii prime .....	268
6.1. Substanțe medicamentoase .....	268
6.2. Substanțe auxiliare .....	268

7. Tehnologia de fabricare .....	272
7.1. Procedee de preparare a capsulelor gelatinoase moi .....	272
7.2. Fabricarea capsulelor gelatinoase moi în industrie .....	276
7.3. Variante noi de capsule gelatinoase moi .....	280
7.4. Ambalare .....	282
8. Depozitare, expediție, transport .....	282
9. Caracterile și controlul calității .....	282
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	282
<b>CAPITOLUL XXXIV</b>	
Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate și agregate. Pilule. Pastile. Granule. Pelete (Conf. Dr. Ioana Elena Matei, Prof. Dr. Ana Maria Dumitrescu, Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa) .....	
<i>Pilule</i> (Prof. Dr. Ana Maria Dumitrescu) .....	288
1. Definiție și generalități .....	288
2. Istoric .....	288
3. Clasificare .....	288
4. Calea de administrare .....	289
5. Formularea pilulelor .....	289
6. Materii prime .....	289
6.1. Substanțe medicamentoase .....	289
6.2. Substanțe auxiliare (excipienți) .....	289
7. Tehnologia de preparare .....	290
7.1. Prepararea pilulelor prin modelare manuală .....	290
7.2. Prepararea pilulelor prin picurare .....	293
7.3. Prepararea pilulelor prin topire și turnare .....	293
8. Depozitarea .....	293
9. Caracterile și controlul calității pilulelor .....	293
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	294
<i>Gume medicamentoase masticabile</i> (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa) .....	294
1. Definiție și generalități .....	294
2. Istoric .....	294
3. Calea de administrare .....	295
4. Formularea gumelor masticabile .....	295
5. Materii prime .....	295
6. Tehnologia de fabricare .....	295
7. Depozitare .....	296
8. Caracterile și controlul calității .....	296
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	296
<i>Pastile. Tablete turnate. Ciocolate medicamentoase</i> (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa) .....	297
Pastile .....	297
1. Definiție și generalități .....	297
2. Istoric .....	298
3. Clasificare .....	298
4. Calea de administrare .....	298
5. Formularea pastilelor .....	298
6. Materii prime .....	299
6.1. Substanțe medicamentoase .....	299
6.2. Substanțe auxiliare .....	299
7. Tehnologia de fabricare .....	300
7.1. Fabricarea bazei de bomboane .....	300
7.2. Fazele procesului tehnologic de fabricare a pastilelor .....	300
8. Depozitare și expediție .....	301
9. Caracterile și controlul calității .....	301
Acadele .....	301
Tablete turnate .....	302
Ciocolate medicamentoase .....	302
<i>Granule</i> (Conf. Dr. Ioana Elena Matei) .....	303
1. Definiții și generalități .....	303
2. Istoric .....	304
3. Clasificare .....	305
4. Căile de administrare .....	305

5. Formularea granulelor .....	305
5.1. Divizarea substanțelor medicamentoase și auxiliare, amestecarea, aglutinarea pulberii și obținerea granulelor .....	306
5.2. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice .....	313
5.3. Realizarea caracterelor subiective .....	313
5.4. Inocuitate, toleranță și eficacitate terapeutică .....	313
6. Materii prime .....	313
6.1. Substanțe medicamentoase .....	313
6.2. Substanțe auxiliare .....	314
7. Tehnologia de fabricare .....	315
7.1. Spații și echipamente de producție .....	315
7.2. Materiale și recipiente de condiționare-ambalare .....	315
7.3. Fazele procesului tehnologic .....	315
8. Depozitare, expediție, transport .....	349
9. Caracterele și controlul calității .....	350
9.1. Examenul caracterelor macroscopice .....	351
9.2. Determinări fizico-chimice .....	351
9.3. Determinări farmaceutice .....	353
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	354
<i>Pelete</i> (Conf. Dr. Ioana Elena Matei) .....	355
1. Definiție și generalități .....	355
2. Istoric .....	356
3. Clasificare .....	356
4. Căile de administrare .....	356
5. Formularea peletelor .....	356
6. Materii prime .....	356
6.1. Substanțe medicamentoase .....	356
6.2. Substanțe auxiliare .....	357
7. Tehnologia de fabricare .....	358
7.1. Spații și echipamente de producție .....	358
7.2. Materiale și recipiente de condiționare - ambalare .....	358
7.3. Fazele procesului tehnologic .....	358
8. Depozitare, expediție, transport .....	380
9. Caracterele și controlul calității .....	381
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	383
<b>CAPITOLUL XXXV</b>	
Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate sau agregate și compactate. Comprimate (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Prof. Dr. Habil. Eugen Mihai Diug, Farm. Dr. Octavian Diug, Șef lucr. Dr. Gabriel Șaramet) .....	
1. Definiții și generalități .....	385
2. Istoric .....	387
3. Clasificare .....	387
4. Căile de administrare .....	392
5. Formularea comprimatelor .....	392
5.1. Factori care influențează formularea comprimatelor .....	393
5.2. Obiectivele formulării comprimatelor .....	403
6. Materii prime .....	422
6.1. Substanțe medicamentoase .....	422
6.2. Substanțe auxiliare .....	423
7. Tehnologia de fabricare .....	454
7.1. Spații de producție .....	454
7.2. Echipamente de producție .....	454
8. Depozitare, expediție, transport .....	508
9. Caracterele și controlul calității .....	511
9.1. Controlul materiilor prime .....	511
9.2. Controlul în cursul fabricării .....	512
9.3. Controlul produsului finit .....	512
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	532
10.1. Influența formulării și a factorilor tehnologici .....	536
10.2. Influența vitezei de dizolvare și a permeabilității substanțelor active asupra biodisponibilității .....	538

10.3. Tranzitul comprimatelor prin tractul gastrointestinal .....	538
10.4. Bariere în absorbția substanțelor active .....	540
II. Formulări specifice pentru alte tipuri de comprimate .....	544
II.1. Comprimate neacoperite .....	545
II.2. Comprimate acoperite .....	545
II.3. Comprimate efervescente .....	545
II.4. Comprimate pentru soluții orale .....	551
II.5. Comprimate pentru dispersii orale .....	551
II.6. Comprimate orodispersabile .....	551
II.7. Comprimate cu eliberare modificată .....	552
II.8. Comprimate gastrorezistente .....	553
II.9. Alte categorii de comprimate fabricate .....	553
II.10. Minicomprimate .....	553
II.11. Dezvoltări recente în domeniul comprimatelor .....	555
<b>CAPITOLUL XXXVI</b>	
Forme farmaceutice solide acoperite (Conf. Dr. Adriana Ciurba) .....	559
1. Definiții și generalități .....	559
2. Istoric .....	560
3. Clasificare .....	561
4. Calea de administrare .....	561
5. Formularea produselor solide acoperite .....	561
5.1. Mecanismele formării structurii sau filmului de acoperire .....	562
5.2. Tipuri de acoperire .....	563
5.3. Factori care influențează acoperirea .....	564
5.4. Stabilitate fizico-chimică și microbiologică .....	566
5.5. Inocuitate, toleranță și eficacitate terapeutică .....	567
6. Materii prime .....	567
6.1. Substanțe medicamentoase .....	567
6.2. Substanțe auxiliare .....	568
7. Tehnologia de fabricare .....	579
7.1. Spații de producție .....	579
7.2. Echipamente de acoperire .....	579
7.3. Recipiente de condiționare .....	594
7.4. Fazele procesului tehnologic .....	595
8. Depozitare, expediție, transport .....	614
9. Caracterile și controlul calității .....	614
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	615
10.1. Comprimate acoperite .....	615
10.2. Forme cu acoperire enterică .....	616
10.3. Acoperiri în scopul prelungirii acțiunii .....	617

#### Partea a VII-a

### Alte categorii de forme farmaceutice

<b>CAPITOLUL XXXVII</b>	
Forme farmaceutice moderne (Prof. Dr. Victoria Hirjău, Șef lucr. Drd. Mircea Hirjău) .....	621
<i>Forme farmaceutice orale cu eliberare modificată</i> .....	627
1. Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită .....	627
1.1. Proiectarea și dezvoltarea farmaceutică a formelor farmaceutice orale cu eliberare prelungită .....	627
1.2. Clasificarea sistemelor de eliberare în funcție de mecanismul de cedare .....	632
1.3. Formularea sistemelor orale cu eliberare prelungită .....	635
2. Forme farmaceutice orale cu eliberare întârziată .....	640
3. Comprimate orale cu acțiune repetată .....	642
4. Rolul farmacistului la eliberarea preparatelor orale cu eliberare modificată .....	642
5. Caracterile și controlul calității preparatelor orale cu eliberare modificată .....	642
<i>Forme farmaceutice cu eliberare accelerată</i> .....	645
1. Definiții și generalități .....	645
2. Tehnologii de fabricare a preparatelor orale cu dizolvare/dezagregare accelerată .....	646
2.1. Tehnologii și preparate bazate pe liofilizare .....	646
2.2. Tehnologia de comprimare .....	647

## CAPITOLUL XXXVIII

Sisteme cu eliberare controlată și sisteme cu eliberare la țintă a substanțelor medicamentoase

(Prof. Dr. Victoria Hârjău, Prof. Dr. Dumitru Lupuleasa, Șef lucr. Drd. Mircea Hirjău) ..... 649

*Sisteme cu eliberare controlată a substanțelor medicamentoase* ..... 649

1. Sisteme cu eliberare controlată pentru administrare orală ..... 649

1.1. Sistemul Oros ..... 649

1.2. Sisteme osmotice bicompartimentate ..... 650

1.3. Alte tipuri de sisteme osmotice orale ..... 651

1.4. Avantajele și dezavantajele sistemelor osmotice orale ..... 651

2. Sisteme cu eliberare dirijată în cavitatea orală sau în tractul gastrointestinal ..... 653

2.1. Sisteme biomucoadezive ..... 653

2.2. Sisteme cu retenție gastrică prelungită ..... 655

2.3. Sisteme cu eliberare dirijată la nivelul colonului ..... 661

3. Sisteme cu eliberare controlată pentru administrare parenterală ..... 665

3.1. Sisteme implantabile ..... 665

3.2. Sisteme perfuzabile ..... 667

3.3. Sisteme de eliberare autoreglabile ..... 668

4. Plasturi transdermici și sisteme cu eliberare controlată pentru administrare percutanată ..... 669

4.1. Generalități ..... 669

4.2. Clasificarea plasturilor transdermici ..... 670

4.3. Exemple de plasturi transdermici ..... 670

4.4. Alte mijloace de optimizare a eliberării transdermice a substanțelor active ..... 671

5. Sisteme cu eliberare controlată pentru administrare oculară ..... 675

5.1. Generalități ..... 675

5.2. Implanturi oftalmice ..... 675

5.3. Alte metode de prelungire a eliberării la nivel ocular ..... 677

5.4. Sisteme oculare cu eliberare la țintă ..... 678

6. Sisteme de eliberare controlată a substanțelor medicamentoase pentru administrare intravaginală sau intrauterină ..... 679

6.1. Generalități ..... 679

6.2. Sisteme intravaginale ..... 680

6.3. Sisteme intrauterine ..... 680

7. Sisteme cu eliberare controlată utilizate în stomatologie ..... 681

*Sisteme cu eliberare la țintă a substanțelor medicamentoase* ..... 682

1. Generalități ..... 682

2. Sisteme cu eliberare la țintă bazate pe transportori medicamentoși coloidali ..... 683

2.1. Microparticule (microsfere și microcapsule) ..... 683

2.3. Lipoproteine ..... 683

2.2. Nanoparticule (nanocapsule și nanosfere) ..... 683

2.4. Lipozomi și niozomi ..... 684

3. Sisteme de eliberare la țintă mediate de liganzi ..... 685

3.1. Anticorpi ..... 686

3.2. Alți liganzi ..... 686

4. Sisteme cu eliberare dirijată prin intermediul bioadeziunii sau prin utilizarea de prodruguri ..... 686

## CAPITOLUL XXXIX

Forme farmaceutice microîncapsulate și nanoîncapsulate. Microparticule. Nanoparticule

(Șef lucr. Drd. Lăcrămioara Ochiuz) ..... 689

*Microparticule* ..... 689

1. Definiție și generalități ..... 689

2. Istoric ..... 690

3. Clasificare ..... 691

4. Căile de administrare ..... 691

4.1. Calea orală ..... 691

4.2. Căile transmucozale ..... 693

4.3. Căile parenterale ..... 695

4.4. Calea cutanată ..... 696

5. Formularea microparticulelor ..... 696

6. Materii prime ..... 701

6.1. Substanțe medicamentoase ..... 701

6.2. Substanțe auxiliare ..... 701

7. Tehnologia de fabricare .....	709
7.1. Spații de producție .....	709
7.2. Echipamente de producție .....	709
8. Caracterele și controlul calității .....	723
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	726
<i>Nanoparticule</i> .....	729
1. Definiții și generalități .....	729
2. Istoric .....	729
3. Căile de administrare .....	730
3.1. Căile parenterale .....	730
3.2. Calea orală .....	730
3.3. Calea oculară .....	730
4. Tehnologia de fabricare .....	731
4.1. Prepararea nanoparticulelor prin polimerizare .....	731
4.2. Prepararea de nanoparticule din polimeri .....	732
4.3. Prepararea de biovectori supramoleculari .....	734
4.4. Prepararea de nanoparticule cu suprafață modificată .....	734
5. Caracterele și controlul calității .....	734
6. Biodisponibilitate .....	734
<b>CAPITOLUL XL</b>	
Forme farmaceutice administrate în medicația pediatrică și geriatrică (Prof. Dr. Iuliana Popovici, Conf. Dr. Steriana Lucia Braha) .....	737
<i>Forme farmaceutice administrate în terapia pediatrică</i> .....	737
1. Definiție și generalități .....	737
2. Farmacocinetica și farmacodinamia pediatrică .....	738
2.1. Absorbția .....	738
2.2. Distribuția .....	741
2.3. Metabolismul .....	741
2.4. Eliminarea renală .....	742
3. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor .....	742
3.1. Concentrația serică a medicamentelor și răspunsul terapeutic .....	742
3.2. Metabolizarea substanței active .....	742
<i>Forme farmaceutice administrate în terapia geriatrică</i> .....	749
1. Definiție și generalități .....	749
2. Modificarea parametrilor fiziologici la populația vârstnică .....	749
2.1. Aspecte farmacocinetice .....	749
2.2. Aspecte farmacodinamice .....	751
3. Probleme de management al medicamentelor administrate bătrânilor .....	759
3.1. Complanța .....	759
3.2. Polifarmacia .....	759
4. Forme farmaceutice administrate la bătrâni .....	763
4.1. Forme farmaceutice orale .....	763
4.2. Sisteme transdermice .....	764
4.3. Forme parenterale și dispozitive invazive .....	764
4.4. Aerosoli .....	764
4.5. Picături oftalmice .....	764
4.6. Direcții de viitor .....	764
<b>CAPITOLUL XLI</b>	
Forme farmaceutice obținute prin biotehnologie (Conf. Dr. Ileana Cornelia Cojocaru, Conf. Dr. Steriana Lucia Braha) .....	767
1. Definiții și generalități .....	767
2. Istoric .....	767
3. Clasificare .....	770
4. Căile de administrare .....	770
5. Formularea produselor biologice .....	770
5.1. Structura proteinelor .....	770
5.2. Mecanismele și cauzele denaturării proteinelor .....	771
5.3. Metode de stabilizare a proteinelor .....	773
5.4. Tehnologiile de dezvoltare a produselor biologice .....	775

6. Procese biologice .....	781
6.1. Reacțiile de polimerizare în lanț .....	781
6.2. Screening-ul de precizie înaltă .....	781
6.3. Chimia combinatorie .....	781
6.4. Terapia celulară .....	781
6.5. Operații de modificare a moleculelor produselor biologice .....	782
7. Categoriile de produse biologice .....	782
7.1. Hormoni .....	782
7.2. Interferoni .....	783
7.3. Factori de creștere și interleukine .....	784
7.4. Anticorpi monoclonali (Mabs) .....	786
7.5. Enzime și factori de coagulare a sângelui .....	787
7.6. Alte produse biologice .....	789
8. Produse de perspectivă .....	791
9. Rolul farmacistului privind eliberarea de produse obținute prin biotehnologie .....	792
<b>CAPITOLUL XLII</b>	
Forme farmaceutice homeopate (Prof. Dr. Dumitru Lupuleasa) .....	795
1. Definiție și generalități .....	795
2. Istoric .....	795
3. Clasificare .....	796
4. Căile de administrare, posologia .....	796
5. Formularea preparatelor homeopatice .....	796
6. Materii prime .....	797
7. Tehnologia de fabricare .....	798
8. Stabilitate, conservare, depozitare .....	810
9. Caracterele și controlul calității .....	812
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate .....	813
<b>CAPITOLUL XLIII</b>	
Forme farmaceutice pentru uz veterinar (Conf. Dr. Steriana Lucia Braha, Prof. Dr. Victoria Hirjău) .....	815
1. Definiție și generalități .....	815
2. Substanțe medicamentoase pentru uz veterinar .....	816
3. Forme farmaceutice și căile de administrare .....	817
3.1. Forme farmaceutice orale .....	817
3.2. Forme farmaceutice parenterale .....	825
4. Parametrii farmacocinetici ai medicației veterinare .....	831
4.1. Concentrațiile terapeutice .....	831
4.2. Receptivitatea la medicamente .....	831
4.3. Gradul de distribuție .....	831
4.4. Legarea de proteinele plasmatică .....	832
4.5. Procesele de eliminare .....	832
5. Preparate topice de uz veterinar și absorbția percutanată .....	836
5.1. Absorbția percutanată .....	836
5.2. Biotransformarea cutanată .....	838
5.3. Preparate topice de uz veterinar .....	838
5.4. Sisteme terapeutice transdermice de uz veterinar .....	840
6. Forme farmaceutice OTC .....	841
<i>Index</i> .....	845

Unele materii prime se utilizează pentru realizarea învelișului, altele intră în compoziția formei farmaceutice, care va fi condiționată în capsulele operculate.

### 6.1. Substanțe medicamentoase

Conținutul capsulelor operculate este format din una sau mai multe substanțe medicamentoase solide, lichide sau moi asociate sau nu cu diferite substanțe auxiliare, când se realizează o formă farmaceutică solidă, lichidă sau semisolidă.

Dar într-o capsulă operculată, se poate condiționa nu numai o singură formă farmaceutică; uneori, se pot asocia două sau trei forme farmaceutice.

Substanțele medicamentoase utilizate trebuie să îndeplinească condițiile de calitate prevăzute de farmacopee sau de normele în vigoare și nu trebuie să producă deteriorarea învelișului.

Înainte de a fi introduse în procesul tehnologic de fabricare, substanțele medicamentoase trebuie să fie controlate.

Sub formă de capsule gelatinoase operculate, se formulează o gamă mare de substanțe medicamentoase, din diferite clase farmacologice.

Aceste substanțe sunt supuse la diferite operații farmaceutice, pentru a fi transformate în forma farmaceutică adecvată.

### 6.2. Substanțe auxiliare utilizate pentru fabricarea pereților capsulelor

Materiile prime folosite pentru fabricarea pereților capsulelor sunt similare pentru ambele tipuri de capsule, dure sau moi.

Prima fază a procesului tehnologic constă din prepararea unui amestec de gelatină și apă distilată, la care se adaugă diverși adjuvanți:

- plasticizanți (glicerol, sorbitol, propilenglicol, guma arabică);
- coloranți (solubili sau pigmenți solubili);
- conservanți (nipagin, nipasol);
- aromatizanți (vanilina, uleiuri volatile);
- edulcoranți (zahăr);
- agenți de acoperire (acetofalcat de celuloză, polimetacrilat, HPMC ftalat);
- acid fumaric - pentru a mări solubilitatea învelișului și a anihila efectul de întărire a acestui produs de aldehide.

#### 6.2.1. Gelatina și alți polimeri

Gelatina este o componentă majoră a capsulelor și a fost singurul material din care au fost preparate cu succes. Motivul care a stat la baza acestui fapt este că gelatina are patru proprietăți esențiale:

- nu este toxică, este folosită pe scară largă în alimentație și este acceptată pentru utilizare în orice țară din lume;
- are proprietatea de a forma filme bune;
- este ușor solubilă în lichidele biologice la temperatura corpului;
- sub forma unor soluții în apă sau a unui amestec apă-glicerol, suferă o modificare reversibilă a stării de la sol la gel la temperaturi situate doar la câteva grade peste mediul ambiant; acest lucru este diferit cu alte filme produse în domeniul farmaceutic pentru care este nevoie fie de solvenți volatili, fie de cantități mari de

căldură pentru a produce această modificare de stare. Această proprietate permite prepararea ușoară de filme din gelatină.

Gelatina este o substanță animală, ea nu apare ca atare în natură. Este produsul obținut din hidroliza parțială a colagenului, proteina principală din constituția țesuturilor conjunctive.

Astfel, oasele și pielea animalelor constituie materia primă pentru fabricarea ei. Proprietățile gelatinei sunt dependente de:

- natura colagenului animal;
- metoda de extracție;
- pH;
- degradarea termică;
- conținut în electroliți.

Există două tipuri de gelatină:

- tipul A - se obține, de obicei, din piele de porc, prin hidroliza acidă și prezintă un punct izoelectric aproape de pH = 9;
- tipul B - se obține din carne și piele de animale, printr-o hidroliză alcalină și are un punct izoelectric în regiunea de pH = 4,7.

Oasele animale necesită un tratament suplimentar prin care are loc, în primul rând, o decalcifiere care permite obținerea oseinei, un material moale asemănător unui burete.

În producția de capsule, se folosesc amestecuri de gelatină. Gelatina din oase produce un film dur, dar fragil și opalescent, în timp ce gelatina de porc conferă produsului claritate.

Gelatina este stabilă în mediu uscat, dar poate fi ușor invadată cu microorganisme la umezeală sau când este păstrată în soluții apoase. Din acest motiv, în formulă, se adaugă agenți de conservare pentru a preveni dezvoltarea microorganismelor.

Gelatina este o macromoleculă polipeptidică filiformă din clasa proteinelor insolubile (scleroproteină). Ea se prezintă ca foi subțiri sau plăcuțe flexibile lucioase, transparente, slab gălbui, granule sau pulbere alb-gălbuie fără miros și fără gust, solubilă în apă încălzită la aproximativ 60 °C, insolubilă în alcool, benzen, cloroform, eter, sulfură de carbon. În prezența apei la temperatura camerei, se îmbibă absorbind o cantitate de 5-10 ori mai mare decât masa sa. Un adaos de camfor 0,05% îi mărește rigiditatea, proprietate folosită la fabricarea capsulelor gelatinoase, dure.

La prepararea unei gelatine de calitate se controlează absența substanțelor oxidante sau reducătoare, claritatea, culoarea, starea bacteriologică, conductivitatea, punctul de congelare, viscozitatea și pH-ul soluției de gelatină.

Se acordă o atenție deosebită gelatinei sub aspectul florei microbiene, cu absența florei patogene, iar cea nepatogenă se limitează la 1.000 germeni aerobi/gram și nu trebuie să conțină *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și bacterii anaerobe sporulate.

Capacitatea particulară pe care gelatina o are în soluție apoasă de a da un gel termoreversibil este, în practică, extrem de semnificativă. Gelatina pentru prepararea capsulelor gelatinoase operculate este de o claritate și puritate particulară, denaturată și fără toxicitate.

După proveniență și mod de preparare, gelatinele sunt clasificate în grade BLOOM, importante pentru fabricantul de capsule. Termenul derivă de la autorul dispozitivului care măsoară forța de coeziune dintre moleculele de

gelatină și este proporțională cu masa moleculară a gelatinei. Gradul BLOOM reprezintă greutatea în grame care, aplicată unui piston cu diametrul de 12,7 mm în condițiile controlate cu gelometru BLOOM, produce o depresiune de 4 mm într-un gel natural ce conține 6,66% g/g gelatină în apă, păstrat 17 ore la +10 °C. Cu cât forța Bloom este mai mare, peretele capsulei este mai stabil.

Din acest punct de vedere, sunt mai multe tipuri de gelatină:

- gelatina cu putere de gelificare mică, cuprinsă între 50-100 grade Bloom;
- gelatina cu putere de gelificare medie, cuprinsă între 100-200 grade Bloom;
- gelatina cu putere de gelificare mare, cuprinsă între 200-300 grade Bloom. Gelatina folosită la fabricarea capsulelor operculate este denumită gelatină cu „Bloom” mare (200-300 grade Bloom), în timp ce pentru capsulele moi, se folosește un material cu forța „Bloom” redusă (150-200 grade Bloom). Farmacopeea Britanică prevede o rezistență a gelului de cel puțin 150 de grade Bloom.

O altă caracteristică a gelatinei este că la încălzirea prelungită în apă, colagenul din ea, întâi se imbibă, apoi se dizolvă, transformându-se în „gel sau clei”. În această operație, o parte din legăturile peptidice se rup. De aceea, gelatina este polidispersată, având masa moleculară de 70.000-90.000.

Soluțiile viscoase de gelatină se transformă la răcire în geluri rigide și elastice de tip piftie, în care concentrația este mică, de 2-3%.

*Procedee de obținere a gelatinei.* Se pleacă de la pielea de porc sau de la pielea de vițel și de la constituenții proteici al osului (oseina), supus unui tratament prealabil (fig. 12). Pentru obținerea substanței de bază, care este gelatina brută, se face distincție între procedeele alcaline (gelatina B), și cele acide (gelatina A), dacă la obținerea materiei prime se utilizează extracția prin procedeele macerării. Se realizează, mai întâi, macerarea osului și a învelișului său cu părțile minerale. Pentru aceasta, osul va fi macerat într-un acid, cel mai des, acid clorhidric, care dizolvă fosfații și carbonații de calciu. De la tratarea cu acid, rămân părțile organice ale osului, oseina, umflată și translucidă. Această oseină este elastică și conservă încă forma originală a osului. După operația de macerare și modul de lucru se are în vedere ce fel de acid se utilizează. Dacă se ia în lucru un acid mai diluat, se poate produce o durizare a materiei osoase.

Acest fenomen este numit betonare și apare când fosfatul acid de calciu, reunit cu fosfatul neutru de calciu, trece în fosfat monoacid de calciu. Hidroliza oseinei poate fi alcalină sau acidă.

*Hidroliza alcalină.* Hidroliza alcalină a oseinei constă în tratamentul prin încălzire sau stropire cu o soluție de var. Scindarea hidrolitică alcalină a particulelor de colagen după metoda prin stropire este în funcție de următoarele procedee:

- a. extracția impurităților numai cu sare de calciu;
- b. extracția impurităților protidice ca albumine, mucoide etc.;
- c. decolorarea colagenului.

După ce stropirea este terminată, laptele de var în exces este eliminat prin spălarea maceratului, iar resturile de calciu sunt eliminate prin acidifiere sau lăsate în repaus până la dispariția acidului, prin evaporare.

În urma hidrolizei alcaline, se obține gelatina de tip B, a cărei zonă izoelectrică este în regiunea  $pH = 4,7$ .

*Hidroliza acidă.* Procedeele de degradare acidă este utilizat la fabricarea gelatinei când materiile prime sunt din piele de porc. Prin această metodă, se obține o gelatină de calitate, cu un punct de gelificare elevat și cu o viscozitate mare. Gelatina obținută prin hidroliza acidă este gelatina de tip A, cu un punct izoelectric în zona de  $pH = 9$ .

Diferențele între proprietățile fizice ale capsulelor, funcție de tipul de gelatină folosit, sunt mici.

Deși capsulele pot fi preparate din ambele tipuri de gelatină, uzual, se folosește un amestec din ambele tipuri.

Tradițional, capsulele dure sunt fabricate din gelatină, care se procesează foarte bine, deoarece este un formator de film excelent și-și schimbă starea din forma lichidă în solidă, la temperaturi deasupra mediului ambiant.

Filmul produs de gelatină este omogen și foarte robust. Capsulele de gelatină pot să reziste ușor la stresurile mecanice din timpul operațiilor de umplere și condiționare, depozitare și transport.

Principalul inconvenient în utilizarea gelatinei este acela că ea conține apă, care acționează ca plasticizant al filmului. Astfel, dacă aceasta nu este depozitată adecvat, proprietățile ei se pot schimba.

Dacă apa conținută de pereții capsulelor este în proporție mică, ele devin fragile, sfărâncioase și nu mai sunt adecvate pentru materialele higroscopice. Substanțele labile la umiditate nu pot fi condiționate în ele.

O altă problemă o constituie cererea de capsule de origine vegetală; principala problemă care a trebuit să fie depășită a constat în obținerea unui sistem de gel asemănător gelatinei care să poată fi procesat la aceleași mașini.

#### *Metilceluloza*

În 1950, au fost fabricate capsule cu pereți duri din metilceluloză; dar utilizarea lor a fost discontinuă, datorită slabei solubilități *in vivo*.

#### *Hidroxiopropilmetilceluloza (HPMC)*

Capsulele din HPMC sunt fabricate cu materiale derivate din plante și nu conțin componente de origine animală, excluzând astfel problemele religioase sau restricțiile din dieta vegetariană. Spre deosebire de gelatină, HPMC nu are grupări chimice reactive, care pot duce la scăderea potențialului pentru reacțiile dintre substanța medicamentoasă și învelișul capsulei. Capsulele din HPMC au un conținut redus de umezeală, care menține integritatea mecanică în condițiile extreme de umiditate crescută și sunt ideale pentru formulări ce conțin substanțe instabile în mediu apos.

YAMAMOTO a obținut capsule din HPMC 2910, un material folosit ca film de acoperire a formelor solide, solubile în apă.

Monografiile din farmacopeile Statelor Unite, Japoniei și Marii Britanii prezintă capsule preparate din celuloză sau metilceluloză în asociere cu gelatină. În comparație cu acestea, capsulele din HPMC corespund standardelor din farmacopee.

Capsulele din HPMC pot fi fabricate prin metode asemănătoare cu acelea de la fabricarea capsulelor de gelatină operculate. Dispozitive în formă de pini ascuțiți sunt scufundate în soluție de HPMC, după care pelicula de

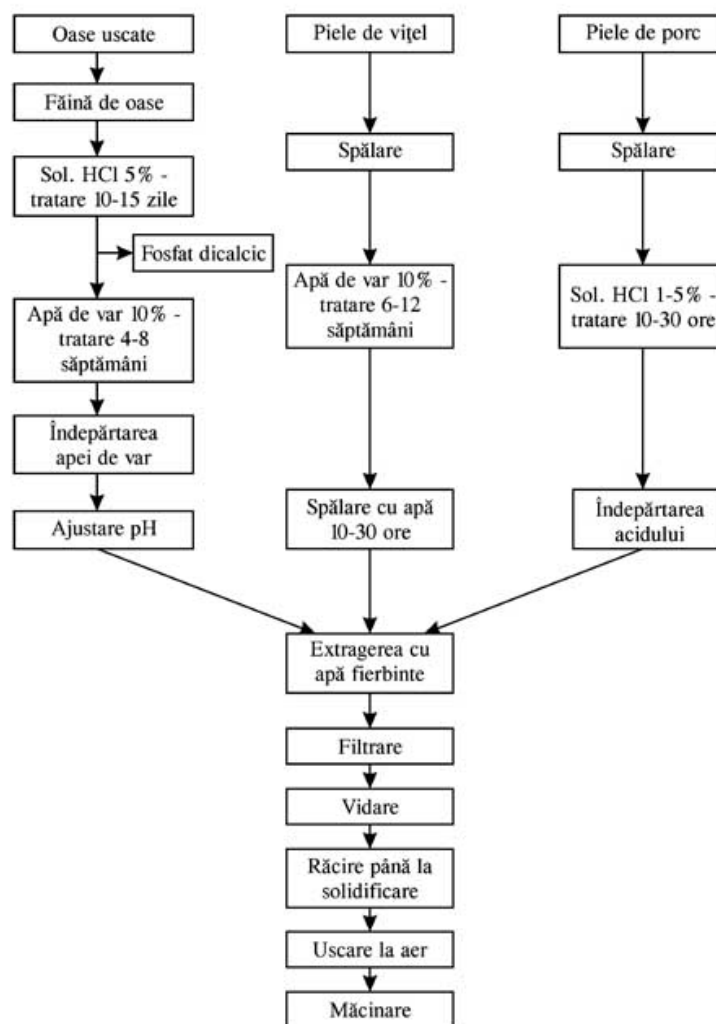


Fig. 12. Procesul de obținere a gelatinei folosite pentru fabricarea capsulelor

HPMC este gelificată, uscată, lustruită și scoasă de pe dispozitiv (de pe pini). Corpul și coiful capsulei sunt apoi unite. Din cauză faptului că HPMC nu se gelifică singură la temperaturi joase și sunt necesare temperaturi mai mari de 60 °C, sunt adăugate cantități mici de carageenan (un agent gelifiant natural folosit și în alimentație) și clorură de potasiu (promotor de gel) care înlesnesc gelificarea.

Capsulele din HPMC sunt lipsite de miros, flexibile și au un comportament de dizolvare asemănător capsulelor din gelatină. Aspectul este același, cu excepția faptului că gelatina este mai lucioasă.

#### Copolimer alcool polivinilic-metilmacrilat

S-au dezvoltat capsule dure, pe bază de copolimer, al alcoolului polivinilic (APV) cu esterul metilmacrilat al acidului acrilic. S-a constatat o bună biodisponibilitate a unor substanțe medicamentoase greu solubile în apă, dar care s-au dizolvat în polietilen glicol (PEG) 400, dar pe care capsulele tradiționale din gelatină nu-l tolerează. Copolimerul de APV nu are grupări chimice reactive ca

gelatina și este mult mai bine tolerat de diferite substanțe medicamentoase, decât capsulele de gelatină și HPMC (tabelul 13).

Capsulele se dizolvă în apă, în suc gastric artificial, la pH = 1,2 și în fluid artificial cu pH = 6,8, ca și capsulele de gelatină.

Solubilitatea unor substanțe active în PEG 400 este de 100 ori mai mare decât în apă.

#### Chitozan

Începând cu anul 2000, au fost fabricate capsule dure cu pereții din chitozan, o macromoleculă naturală, polizaharid cationic, obținut din carapacea crabiilor și a creveților, prin dezacelare.

Chitozanul a început să fie folosit ca excipient farmaceutic în formulările orale pentru a îmbunătăți dizolvarea substanțelor medicamentoase greu solubile sau pentru a permite o eliberare susținută printr-un proces de eroziune înecată.

Recent, s-a raportat că acest recipient este degradat de microflora care este bogat distribuită în colon.

Tabelul 13. Comparații între caracteristicile capsulelor (HOSHI N. – 2004)

Proprietăți	Copolimer PVA – acril-metilmacrilat	gelatină	HPMC
conținut în apă	4-6%	13-15%	2-5%
luciu	da	da	scăzut
permeabilitate pentru vaporii de apă	scăzută	scăzută	scăzută
permeabilitate pentru oxigen	foarte scăzută	scăzută	înalță
reacția MAILLARD cu substanțele asociate	nu	da	nu
degradare la lumină	nu	da	nu
degradare la protează	nu	da	nu
deformare la cald	peste 60 °C	peste 60 °C	peste 80 °C
electricitate statică	slabă	puternică	slabă
solubilitate în apă la temperatura camerei	solubilă	insolubilă	solubilă
adăugare de macrogol 400	posibilă	imposibilă	imposibilă
adăugare de Tween 80	posibilă	imposibilă	imposibilă

Capsulele cu chitozan au fost fabricate de firma Aicello Chemical Co. Ltd. (Toyohashi, Japan). Pentru a prepara capsulele gastrorezistente din chitozan, suprafața lor a fost acoperită cu ftalat de hidroxipropilmetilceluloză (HPMCP) ca material enteric.

Capsulele pe bază de chitozan se dizolvă în apă și în lichidele biologice.

Alți polimeri ca: *rezine stirenice*, *poliuretan* au fost utilizați pentru prepararea pereților capsulelor dure.

#### 6.2.2. Apa

Se utilizează apa distilată sau apa demineralizată ca vehicul pentru prepararea soluției de gelatină. Inițial, se prepară o soluție de gelatină 30-40% la cald, sub agitare, se aplică vidul. Acesta are rolul de a elimina aerul inclus în soluție.

Porțiuni din această soluție stoc sunt scoase și amestecate cu diferite componente, pentru a se prepara soluția finală de gelatină, în care se vor scufunda pinii metalici.

Viscozitatea acestei soluții este măsurată și adusă la valoarea optimă; ea are importanța critică în controlul grosimii pereților capsulelor.

#### 6.2.3. Plasticizanți

Cu rol plastifiant se folosesc substanțe lichide ca glicerol, apă, soluție de sorbitol, propilenglicol, tensioactivi. Raportul părților de masă dintre gelatină și plastifiant determină gradul de elasticitate. Pentru capsule operculate, raportul în greutate între plastifiant și gelatină uscată este de 0,3 la 10. Cel mai frecvent este folosit glicerolul.

*Glicerol.* Este un solvent polar oficial, lichid, limpede, siropos, incolor, fără miros și gust dulce, pH neutru stabil la lumină, dar higroscopic, fixează până la 25% din apa din aer, fără a-și modifica viscozitatea.

Se amestecă în orice proporție cu apa, cu degajare de căldură.

Diluat cu apa își pierde viscozitatea la primele picături adăugate. Cu unele macromolecule naturale ca: amidonul, pectinele, algiinații, tragacanta, formează geluri.

Este un bun agent de umezcare, reține apa din atmosferă, menținând umiditatea preparatelor.

#### 6.2.4. Conservanți

Se adaugă în masa capsulelor dure, în scopul de a preveni contaminarea microbiană în timpul procesului de fabricare.

În capsulele finale, nivelul de umiditate este cuprins între 13-16%, dar aceasta nu este un suport pentru dezvoltarea bacteriană sau fungică, deoarece apa este puternic legată de moleculele de gelatină.

Drept conservanți se utilizează: nipaesterii, nipaginul și nipasolul 4 : 1 în concentrație de 0,2% sau acidul sorbic.

#### 6.2.5. Opacizanți

Agentii opacizanți pot fi incluși în formulările pereților capsulelor dure. Capsulele opace sunt utilizate pentru a asigura protecția față de lumină sau pentru a ascunde conținutul (în studiile de „dublu-orb”).

Frecvent, se utilizează ca agent opacizant dioxidul de titan și alți pigmenți insolubili care au și rol colorant al pereților capsulelor, ca oxizii de fier : roșu, galben și negru.

Capsulele dure opace asigură o protecție bună a substanțelor medicamentoase, comparativ cu cele transparente.

Capsulele dure negre dau rezultate bune, fiind urmate de cele roșii opace.

#### 6.2.6. Coloranți

Aceste substanțe auxiliare se folosesc în mod curent pentru colorarea pereților capsulelor.

Colorarea pereților capsulelor are un dublu rol : pentru identificarea facilă a unui medicament și pentru a obține un aspect estetic.

Se folosesc două tipuri de coloranți :

- coloranți solubili ;
- pigmenți insolubili.

*Coloranții solubili* sunt, de obicei, de origine sintetică și prin amestecarea lor se obțin capsule cu pereți colorați în toată gama spectrului.

Folosirea coloranților este reglementată de legislația fiecărei țări și diferă de la o țară la alta.

În ultimii cinci ani, s-a observat tendința de a folosi mai mult coloranții solubili decât pigmenții, ca oxizii de fier. Principalii coloranți folosiți pentru fabricarea pereților capsulelor dure sunt redați în tabelul 14.

**Tabelul 14.** Coloranții uzuali folosiți la fabricarea capsulelor

Nr.	Colorantul	Indicele colorantului
1	amarant	16185, E-123
2	eritrozina	45430, E-127
3	carmină	14720, E-122
4	ponceau 4R	16255, E-124
5	brilant blue FCF	42090
6	indigo carmin	73015, E-132
7	trarazina	19140, E-102
8	galben sunset FCF	15985, E-110
9	galben chinolin	47005, E-104
10	patent bleu	42051
Pigmenți insolubili (opacifianți)		
11	oxid de fier negru	E-172
12	oxid de fier roșu	E-172
13	oxid de fier galben	E-172
14	dioxid de titan	E-171

Se cunosc 30 de culori standard care contribuie la protejarea substanțelor de acțiunea razelor ultraviolete, la stimularea atenției, a capacității de asociere, cunoașterea de către pacient etc. (tabelul 7).

Coloranții solubili sunt de origine sintetică și pot fi divizați în două clase:

- azo-coloranți, care au în moleculă legătura  $-N=N-$
- non-azocoloranți, care fac parte din diferite clase, și care sunt cei mai folosiți; astfel sunt: eritrozina (E 127), indigo carminul (E 132) și galbenul de chinolină (E 104).

*Pigmenții* sunt produși minerali insolubili. Se folosesc două tipuri.

Primul tip de pigment este *dioxidul de titan* folosit pe larg la fabricarea capsulelor. El este de culoare albă și se utilizează ca opacifiant în cantitate de 0,2-1,2%.

Altă clasă de pigmenți sunt *oxizii de fier*, se folosesc trei: negru, roșu și galben.

Dar oxizii de fier au dezavantajul că nu se absorb după ingestie.

În fabricarea capsulelor bicolore, se folosesc lacuri de aluminiu pentru a preveni transferul culorilor între cele două părți.

#### 6.2.7. Agenți de mărire a solubilității pereților capsulelor

În compoziția formulei pentru prepararea pereților capsulelor, se poate adăuga un agent de umectare ca lauril-sulfatul de sodiu, în concentrație nu mai mare de 0,15%. Totodată, acest adjuvant are și rolul de a asigura ca mulejele de metal lubrificate (pini metalici) să fie acoperite uniform când sunt scufundate în soluția caldă de gelatină.

#### 6.2.8. Aromatizanți, edulcoranți

În unele formule, pot fi incluse și alte substanțe, cum ar fi *aromatizanți* (vanilină 0,1%, uleiuri volatile 0,2%), *edulcoranți* (zahăr 5%).

#### 6.2.9. Agenți de acoperire enterică

Aceste substanțe auxiliare se utilizează pentru următoarele scopuri: - protecția substanței medicamentoase pentru a nu fi degradată de activitatea sucului gastric din stomac; - îmbunătățirea toleranței substanțelor iritante la nivelul stomacului și eliberarea lor la nivelul intestinului; - eliberarea substanței medicamentoase după un timp prelungit (eliberare susținută); - realizarea unei eliberări la țintă și concentrație în intestinul subțire.

Formulările pentru acoperire enterică sub formă de film conțin diferite componente ca:

- formatori de film enterosolubil (gastrorezistent);
- plasticizanți;
- agenți antiadezivi;
- coloranți și pigmenți;
- agenți de dispersie, solubilizanți;
- diverse substanțe ca:
- agenți de mărire a viscozității;
- surfactanți;
- agenți antispumanți;
- substanțe hidrofobe;
- solvenți organici.

##### a. Formatori de film enterosolubili

Din cauza dezavantajelor datorate întăririi pereților capsulelor de gelatină prin utilizarea formaldehidei, când se crește insolubilitatea în mediul intestinal, au fost utilizate alte materiale ca:

- esteri organici, grăsimi, ceruri, acizi grași, rezine ca salol, colofoniu, ceara de Carnauba, ceara de Carnauba în amestec cu: n-butilstearat, ceara de albine, gliceride ale acizilor grași acetilați; aceste substanțe sunt descompuse de enzimele digestive secretate de intestin;
- proteine ca: zeina, gluten, keratina; acestea rezistă la acțiunea pepsinei din sucul gastric stomacal; descompunerea apare în intestin, sub acțiunea proteazelor;
- șelac, singur sau asociat cu alți polimeri de acoperire enterică;
- substanțe moderne formatoare de film: polimeri cu grupări carboxil, care sunt insolubili în apă în stare protonată și trec în soluție în mediu slab acid sau neutru în domeniul de pH 5-6,5, prin formare de săruri.

Acești polimeri oferă o varietate de profiluri de eliberare caracteristice și pot fi direcționate în anumite regiuni.

Formatorii de film enterosolubili se divid în următoarele clase:

- *polimetacriilați*: poli-etacrilatul acidului metacrilic, metil metacrilatul acidului metacrilic;
- *polimeri pe bază de celuloză*:
  - acetofalat de celuloză (AFC);
  - acetotrimetil de celuloză (ATC);
  - acetosuccinat de celuloză (ASC);
  - ftalat de hidroxipropilmetilceluloză (FHPMC);
- *derivați de polivinil*: acetofalat de polivinil (AFPV);
- *alți polimeri*:
- semisteri ai copolimerilor de ester vinilic și acid maleic;
- copolimeri ai acetatului de vinil și acidului crotonic.

##### b. Plasticizanți

Sunt substanțe auxiliare, în general, lichide sau solide cu p.f. înalt, care se distribuie în filmul polimeric, și îmbunătățesc proprietățile mecanice prin interacție cu

acesta. Totodată, se reduce tendința filmului de a fi fragil și-i crește elasticitatea.

Formulările de spray, ca plasticizant, stropesc mai bine suprafața materialului. În cazul dispersiei apoase, adăugarea unui plasticizant are rolul de a facilita formarea filmului prin coalescență sau coagulare.

Plasticizanzii cresc mobilitatea lanțurilor polimerice prin interpunerea lor între lanțurile moleculelor de polimer.

Datorită consistenței lor, capsulele de gelatină sunt mult mai susceptibile la deformare, de exemplu, când sunt scoase din blister și cantități mici de plasticizant pot preveni deformarea filmului.

Se utilizează :

- alchilesteri ai acidului citric, tartric, sebacic ca : dietil sebacat, trietilcitrat, tributilcitrat, acetiltriethyl citrat, acetiltributil citrat ;
- esteri ai acidului ftalic ca : dimetil ftalat, dietil ftalat, dibutil ftalat, dioctil ftalat ;
- esteri ai glicerinei ca : ulei de castor, de susan, gliceride ale acizilor grași acetilați, diacetat de gliceril ;
- alcoolii superiori ca : glicerol, 1,2-propilenglicol ;
- polieteri ca : polietilenglicoli și polioxietilen-polioxi-propilen bloc copolimeri ; PEG-uri ;
- surfactanți ca : PEG 400 stearat, PEG sorbitan monooleat.

ç. *Agenți antiadezivi, pigmenți, coloranți*

În timpul acoperirii cu film, prin adeziunea substanțelor de acoperire, se formează agregate. În plus, învelișul proaspăt aplicat poate fi distrus în încercarea de a separa părțile aderente.

Acest efect poate fi evitat prin adăugarea de agenți anti-adezivi în formula de acoperire sau prin aplicarea substanțelor direct în camera de acoperire.

Se indică : talc, stearat de magneziu, acid silicic micronizat (syloid®), aerosil și caolin.

Filmul de acoperire poate fi colorat cu dioxid de titan și pigmenți, lacuri, pigmenți de oxid de fier (tabelul 10). Excipienții insolubili sunt distribuiți într-o dispersie, separată de formatorii de film, de preferat într-o moară cu bile, moară coloidală sau mașină Ultraturax și amestecați bine.

Când se utilizează pigmenți fini este de preferat să se adauge și *emulgatori neionici, stabilizanți, umectanți*, ca polividonă, tween 60/80, PEG, în suspensia de pigmenți.

În general, suspensiile de spray trebuie agitate bine în timpul aplicării.

Se recomandă ca pigmenții să aibă particule cu o mărime mică (< 15µm) pentru a obține filme netede.

În cazul capsulelor, agenții adezivi sau pigmenții adăugați pot cauza dificultăți, deoarece formarea învelișului opac schimbă culoarea originală, adesea strălucitoare și lucioasă a acestora, care devine mată.

d. *Alți aditivi*

*Agenții de viscozitate* se pot adăuga în formulările de acoperire enterică, cu scopul de a stabili suspensia și a întârzia sedimentarea componentelor insolubile adăugate în film.

*Surfactanții* se adaugă ca agenți de umectare sau ca emulgatori ai plasticizanzilor lipofili din formulările apoase.

Dacă suspensiile apoase pot coagula, ca reacție la spumificare, spuma poate forma în film, bule, de aceea este necesară adăugarea de *agenți antispușmanți*, de exemplu, emulgatori tip silicon sau sesquioleat de sorbitan. Pentru a preveni sedimentarea rapidă a pigmentilor sau particulelor de polimer în formula de spray, se pot adăuga *stabilizanți*, ca polividonă (PVP 25).

*Emulgatori* sau *agenți de umectare*, ca esteri ai acizilor grași cu polietilenglicol sorbitanul sunt adăugați în formulările apoase de spray, pentru a umecta pigmentii sau pentru a distribui substanțele solubile grase : plasticizanzii/uleiuri de silicone.

Deși majoritatea filmelor de acoperire enterică au fost aplicate ca soluții în *solvenți organici*, astăzi există o tendință de creștere a utilizării *soluțiilor apoase neutralizate* sau a *dispersiilor apoase de polimeri*.

Aceasta se datorează faptului că dispersiile apoase de polimeri hidrofilii elimină unele dezavantaje și probleme pe care le ridică utilizarea formulărilor cu solvenți organici, astfel :

- costuri ridicate privind eliminarea aerului, prin vid sau din rațiuni de protecție a mediului înconjurător ;
- eliminarea reziduurilor de solvenți din produsul de acoperire cu film ;
- necesitatea de protecție contra exploziei ;
- protecția lucrătorilor contra efectului toxic al solvenților organici ;
- costul înalt al solvenților organici, comparativ cu apa ;
- depozitarea adecvată a cantităților mari de solvenți inflamabili (evitarea accidentelor) ;
- în plus, alte reguli care nu pot fi excluse privind utilizarea solvenților organici.

Dispersiile apoase nu prezintă multe dintre dezavantajele și pericolele date de solvenții organici.

Un mare avantaj al dispersiilor apoase îl constituie faptul că acestea pot fi pulverizate și la concentrații înalte, dar în același timp este necesară utilizarea de căldură înaltă pentru evaporarea apei, comparativ cu solvenții organici.

Un alt dezavantaj îl constituie faptul că transferul la sistemele apoase ridică numeroase probleme individuale, privind clarificarea și dificultăți în dezvoltarea unei noi forme farmaceutice.

De asemenea, în multe cazuri, atât soluțiile, cât și suspensiile apoase pot prezenta probleme de instabilitate.

### 6.3. Alte substanțe auxiliare

În compoziția formulărilor lichide, semisolidă sau solide, intră diferite substanțe auxiliare ; în general, acestea au fost descrise la forma farmaceutică respectivă.

Totuși, reamintim că pentru formele solide care se utilizează la umplerea capsulelor, aceste substanțe auxiliare trebuie să îndeplinească condițiile cerute de farmacopee sau normele în vigoare :

- talcul trebuie să fie cel mult 3% ;
- acidul stearic de 1% ;
- aerosilul de 10% ;
- stearatul de magneziu sau stearatul de calciu, de cel mult 1% din masa conținutului capsulei ;
- laurilsulfat de sodiu nu mai mult de 0,15%.

*Selectarea excipienților pentru formulările lichide și semisolidă*

Potențialul larg al domeniului de aplicare a formulărilor pentru capsulele de gelatină umplute cu lichid necesită o gamă de excipienți compatibili, adecvați pentru materialele care se înmoaie la cald.

Selecția de excipienți este determinată de caracterele de biodisponibilitate a formelor dozate și a fost discutată la formulare (fig. 11).