

# Tema nr. 6. Tehnologiile de preparare a formelor farmaceutice solide

## Plan

- 1. Forme farmaceutice solide cu particule neaglomerate – pulberi**
- 2. Forme farmaceutice încapsulate – capsule**
- 3. Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate și agregate– pilule, pastile, granule**
- 4. Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate sau agregate și compacte – comprimate**
- 5. Forme farmaceutice solide acoperite.**

# 1. Pulberi (Pulveres)

- Pulberile sunt forme farmaceutice solide, alcătuite din particule uniforme al uneia sau mai multor substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare.
- Ele sunt folosite ca atare sau divizate în doze unitare și pot fi administrate pe cale orală sau aplicate pe piele sau mucosae.

# În Ph. Eur. 5 sunt înscrise următoarele monografii de pulberi:

- **Pulberi pentru aplicare cutanată** (***Pulveres ad usum dermicum***) – preparate constând din particule solide, libere, uscate cu grade variate de finețe. Ele conțin una sau mai multe substanțe active cu sau fără excipienți și dacă este necesar, materii colorante autorizate. Se prezintă sub formă unidoză sau multidoză.
- **Pulberi orale** (***Pulveres perorales***) – preparate constând din particule solide, libere, uscate cu grade variate de finețe. Ele conțin una sau mai multe substanțe active cu sau fără excipienți și dacă este necesar, materii colorante și aromatizanți autorizați. Sunt administrate în gură cu apă sau cu un alt lichid adecvat. De asemenea, acestea pot fi înghițite direct. Se prezintă sub formă unidoză sau multidoză.
- **Pulberi utilizate pe alte căi** –oftalmice, pentru siropuri, nazale, pentru injecții și perfuzii, pentru inhalații, etc.

## Avantajele pulberilor:

- Facilitate de amestecare și omogenizare
- Facilitate la administrare
- Facilitate la dozare
- Asigurarea stabilității avansate a substanțelor active, deoarece în absența apei, care se folosește în calitate de vehicol, reacțiile chimice decurg mult mai lent
- O mare activitate farmaceutică datorită suprafeței specifice mare, etc.

## Dezavantajele pulberilor:

- Gustul neplăcut sau amar al unor substanțe active
- Timpul lung la fabricare, deoarece se aplică mai multe etape
- Fabricarea costisitoare din cauza invelișurilor individuale pentru doze
- Dezavantaj la administrare la unii pacienți, etc.

# Pulberile. *Materii prime*

- Materii prime utilizate pentru prepararea pulberilor include:
- Substanțe medicamentoase
- Substanțe auxiliare
- Materiale și recipiente de condiționare.

# ***Materii prime:Substanțe medicamentoase***

- Acestea fac parte din diferite clase farmacologice:
- ***Antibiotice*** – tetraciclina, eritromicina, sulfat de neomicină, etc.
- ***Antimicotice*** –nistatina, clotrimazol
- ***Antiseptic-antimicrobiene*** – sulfamide, acid boric, acid salicilic, fenol, mentol, timol, camfor,ulei de pin, ulei volatile de mentă
- ***Astringente (цементирующие)*** –sulfat de zinc, sulfat de cupru, sulfat de aluminiu și potasiu (alăun de potasiu)
- ***Epitelizante, cicatrizante*** – alantoina,
- ***Alcalinizante*** – bicarbonat de sodium, oxid de magneziu, hidroxid de aluminiu,
- ***Analgetice-antitermice*** – fenazonă, propilfenazonă, aminofenazonă;
- ***Laxative (Слабительные), coleretice (холеретик?), colagage (коллагеновые препараты)*** – sulfat de sodium, fosfat disodic, sulfat de magneziu;

## ***Materii prime: Substanțe medicamentoase***

- ***Sedative*** – bromura de sodium, potasiu, amoniu, fenibarbital;
- ***Cardio-respiratorii*** – cafeina, nitrit de sodium, iodura de sodium, benzoate de sodiu;
- ***Antispastice și spazmolitice*** – clorhidrat de papaverină, sulfat de atropină;
- ***Antitusive*** – fosfat de cofeină, rădăcină de ipeca (ипекакуана, рвотный корень), dionină;
- ***Fotoprotectoare*** – acid paraaminobenzoic, clorhidrat de chinină, dioxid de titan;
- ***Radiopacee*** – sulfat de bariu.

# ***Materii prime: Substanțe medicamentoase***

- Sub formă de ***pulberi simple, nedivizate***, se utilizează așa substanțe ca *acid boric, bicarbonate de sodium, sulfat de sodium, sulfat de magneziu, sulfat de bariu, permanganat de potasiu, antibiotic, etc.*
- Pulberile compuse conțin câteva substanțe medicamentoase sau component cu grad de mărunțire apropiat.
- Pentru pulberile care se administrează **oral**, prin dizolvare în apă, gradul de mărunțire este corespunzător **sitei V**, ceea ce presupune o mărime a particulelor **mai mică de 315 μm**.
- Pentru pulberile care se administrează **ca atare**, este necesară o mărime corespunzătoare sitei **VIII – sub 160 μm**.
- Pentru alte forme farmaceutice în care intră pulberile, mărimea particulelor solide dispersate este prevăzută în monografia respectivă.



## ***Materii prime: Substanțe auxiliare***

- În funcție de rolul principal pe care îl îndeplinesc, substanțele auxiliare se împart în:
- ***Diluanții*** sunt inerte din punct de vedere chimic și farmacologic și se folosesc pentru a uniformiza cantitățile mici de substanță activă într-un volum mai mare.
- Cei mai folosiți diluanți pentru pulberi sunt ***lactoza, manitolul, sorbitolul, amidonul și derivații lui, caolinul.***
- ***Adsorbanții*** au rolul de a adsorbi umiditatea și de a asigura formarea unui amestec omogen.
- În calitate de adsorbanți se utilizează ***aerosol (sau silicagel – dioxid de siliciu coloidal), oxid de zinc, carbonat de Mg, bentonita (silicat de aluminiu coloidal, intră în componența fardurilor).***

## ***Materii prime: Substanțe auxiliare***

- ***Lubrifianții*** confer puberilor **proprietăți** bune de curgere – ***talcul, caolina, stearații de Mg, de Ca, de Zn, acidul stearic, parafina, amidon, etc.***
- ***Edulcoranții*** se utilizează în pulberile de **uz intern**, destinate a fi dizolvate înainte de administrare – ***sorbitolul, dextroza, zaharoza, aspartam, zaharina, zahărul.***
- **Zaharoza** poate exercita rolul triplu, deoarece posedă și proprietăți de diluant, absorbant al uleiurilor volatile, ce se folosesc în calitate de aromatizanți. Un neajuns al acesteia constă în aceea că ea este higroscopică.
- ***Aromatizanții*** se adaugă în pulberile de uz intern, **ce se dizolvă în apă** înainte de administrare – ***esențe artificiale sau arome naturale.***
- ***Coloranții*** oferă un **aspect plăcut** și se folosesc mai ales pentru pulberii destinate copiilor, care în prealabil, se dizolvă în apă. **Coloranții se selectează în asociere cu aromatizanții.** Colorantul se folosește și în pulberile de uz cosmetic (pudrele).
- ***Alți excipienți.***

# ***Materii prime: Substanțe auxiliare***

- În pulberile *divizate de uz intern*, cel mai des în calitate de substanță auxiliară se întâlnește lactoza, care joacă rol de diluant.
- La fel, se folosesc substanțe *antiacide* (oxid sau carbonat de Mg, etc.).
- În cele *nedivizate, pentru administrarea orală*, se asociază edulcoranți (???), aromatizanți și coloranți.
- În pulberile de *uz extern* (pudrele) substanțele auxiliare, de regulă, sunt prezente în cantități mari.

## ***Materii prime: Materiale și recipient de condiționare***

- Pentru fabricarea recipientelor și ambalajelor se folosește:
- hârtia,
- plasticul,
- aluminiu,
- celofanul, etc.

# Tehnologia de fabricare a pulberilor

- În comparație cu alte forme farmaceutice, industria de medicamente prepară **un număr mic de produse sub formă de pulberi**, fie sub formă nedivizată, fie divizată.
- Tehnologia industrială de producere a pulberilor include:
  - *spații de producție,*
  - *echipament,*
  - *însuși procesul tehnologic de producere,*
  - *condiționarea, ambalarea, depozitarea și expediția producției.*

# Tehnologia de fabricare a pulberilor: *spații de producție*

- Spațiile de producție sunt destinate numai pentru această formă farmaceutică.
- Ele au compartimente aparte în conformitate cu fazele procesului:
- *uscare,*
- *mărunțire,*
- *pulverizare,*
- *cernere,*
- *amestecare și omogenizare,*
- *divizare, condiționare și ambalare,*
- *controlul calității,*
- *depozitare și expediție.*
- Zonele de lucru trebuie să fie prevăzute cu **sisteme de desprăfuire**, iar **operatorii** trebuie să fie **echipați** adecvat, pentru a exclude inhalarea particulelor de pulbere din atmosfera de lucru și a nu suferi intoxicații în cazul procesării substanțelor de la *Separanda* sau *Venena*.

## Tehnologia de fabricare a pulberilor: Echipamente de producție

- Echipamentul de producție este prezentat de :
- Sisteme de manipulare și transport pentru materiile prime
- Dispozitivele de mărunțire, cernere, amestecare
- Dispozitivele de divizare și repartizare a pulberilor divizate sau nedivizate în articolele de condiționare și ambalare
- Aparată de uscare.

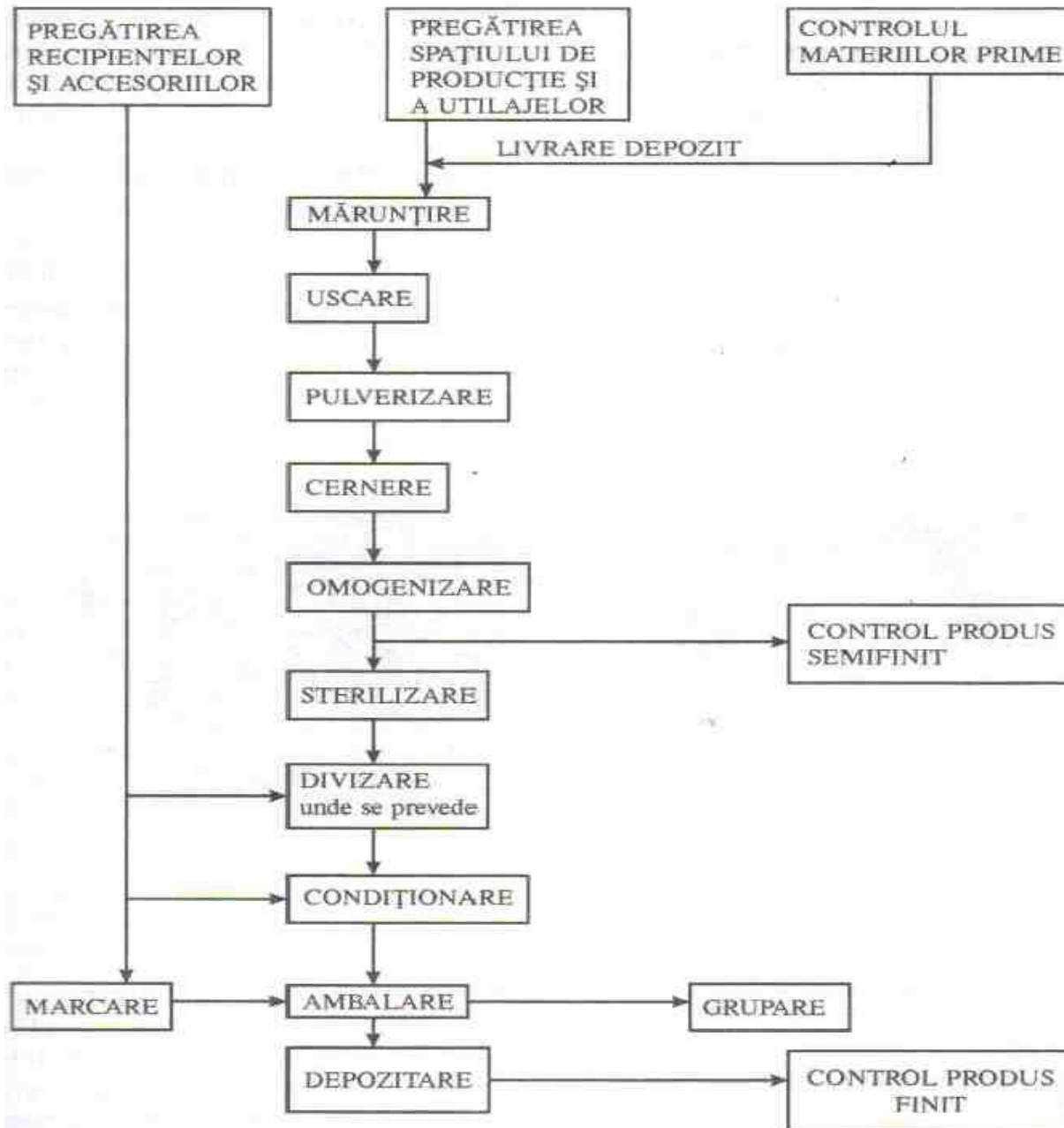
# Tehnologia de fabricare a pulberilor:

## Fazele procesului tehnologic (13)

- 1. Procesul tehnologic de fabricare a pulberilor include următoarele faze:
- 2. Livrarea materiilor prime
- 3. Mărunțire
- 4. Uscare
- 5. Cântărire
- 6. Pulverizare
- 7. Cernere
- 8. Amestecare/omogenizare
- 9. Sterilizare
- 10. Divizarea pulberii
- 11. Condiționare/ambalare
- 12. Depozitare/expediție
- 13. Controlul calității.



# Fluxul tehnologic de fabricare a pulberilor :



## Fazele procesului tehnologic

- Fazele de livrare și cântărire se efectuează în modul asemănător pentru toate formele farmaceutice.
- **Uscarea** materiilor prime reprezintă procedeul de îndepărtarea apei din ele.
- Pentru aceasta se utilizează diferite procedee:
- **mecanice** (sedimentare, centrifugare, filtrare, presare),
- **fizico-chimice** (adsorbție, extracție), și
- **termice** (uscarea, evaporare prin distilare, rectificare, congelare sau sublimare).

## **Fazele procesului tehnologic**

- **Pulverizarea** – se numește procesul de micșorare a dimensiunilor particulelor de material solide.
- În funcție de dimensiunea particulelor materialelor inițiale și finite, există două feluri de pulverizare:
  - **zdrobirea (дробление)** și
  - **măcinarea (растирание).**
- În cazul produselor **vegetale**, procesul de pulverizare este **precedat de mărunțire**.
- Mărunțirea este asigurată prin procedee de **tăiere**, care se realizează prin aplicarea dispozitivelor mecanice, ce funcționează după principiile de:
  - **tăiere și forfecare (резка и ножничное измельчение)** și
  - **strivire și rupere (дробление и измельчение).**
- **Cernerea** reprezintă procesul de separare a particulelor funcție de dimensiunile ale acestora. Ea determină uniformitatea pulberilor.
- Cernerea se realizează cu ajutorul **sitelor**.
- Scara farmaceutică prevede 23 site, cărora le corespund șase grade de mărunțire.
- Cernerea este o operație obligatorie.

## **Fazele procesului tehnologic**

- ***Amestecarea și omogenizarea pulberilor.***
- Amestecarea reprezintă procesul prin care câteva componente pulverulente aflate aparte formează un amestec uniform.
- În industria farmaceutică se utilizează următoarele echipamente de omogenizare:
  - ***omogenizatoare,***
  - ***mixere,***
  - ***Malaxoare (мешалка).***

## Fazele procesului tehnologic

- **Amestecarea și omogenizarea pulberilor.**
- În operația de *amestecare-omogenizare* se ține cont de următoarele considerente practice:
- Dacă amestecul conține o **cantitate mică de substanță(e)** activă(e), atunci distribuția mai uniformă se asigură prin adăugarea acesteea în mixer **în trepte**.
- Dacă cantitatea de substanță activă este **foarte mică**, atunci se face un **preamestec cu diluantul** într-un volum mai mic, iar apoi, amestecul obținut se traversează într-un omogenizator cu volum mai mare.
- Designul omogenizatorului trebuie să fie astfel, încât să poată se **asigura curățarea și întreținerea** ușoară. Acest lucru va **proteja și operatorul de intoxicare sau inhalare** a produsului.
- **Mixere** trebuie să fie **legate de pământ**, deoarece în timpul amestecării particulelor solide apar **sarcini electrostatice**.

## **Fazele procesului tehnologic**

- **Sterilizarea** pulberilor este o operație **obligatorie** în cazul fabricării pulberilor sterile.
- Ea se realizează prin aplicarea metodelor de:
  - **sterilizarea cu aer cald,**
  - **prepararea pe cale aseptică,**
  - **asocierea de substanțe conservante,**
  - **sterilizarea prin radiații UV.**
- **Divizarea.** Repartizarea pulberilor în recipiente de condiționare se efectuează astfel:
- **Pulberile nedivizate** se introduc în pungi de hârtie simplă sau cerată, borcane de sticlă sau cutii metalice, prin cântărire directă sau volumetric, cu mașini automate, după care se ambalează în cutii de carton cu inscripții corespunzătoare.
- **Pulberile divizate** se repartizează cu mașini automate în:
  - *Folii de tip „blister”*
  - *Capsule gelatinoase tari*
  - *Sașete de hârtie, aluminiu, plastomer, etc.*

## **Fazele procesului tehnologic**

- Divizarea în sașete se realizează cu ajutorul dispozitivelor speciale care prevăd confecționarea sașetelor (pliculeților) prin sudarea petrei laterale, introducerea pulberii cu dozătoare volumetrice, închiderea ermetică a sașetului prin sudarea ultimei laterale.
- După umplere, sașetele sunt sigilate la 100-145<sup>0</sup>C, timp de 0,5 secunde.
- Greutatea dozelor se verifică în timpul umplerii. După umplere, sașetele sunt supuse diferitor controale privind:
  - Închiderea
  - Integritatea
  - Facilitatea de deschidere
  - Permeabilitatea ambalajului la gaze și umiditate.
- După divizarea, pe ambalajul se specifică toată informația necesară, se introduce o *fișă de control* și *prospectul* cu datele fizico-chimice și farmacologice ale produsului.

## *Fazele procesului tehnologic*

- **Depozitare, expediere și transport**
- Pulberile se depozitează în recipient bine închise, ferrite de lumină și umiditate, la temperatura camerei. Pulberile efervescente necesită în ambalaj prezența suplimentară a silicagelului.
- Transportul se admite numai cu mijloace de transport acoperite.



## 2. Forme farmaceutice încapsulate – capsule (*Capsulae*)

- Capsule sunt preparate farmaceutice solide, formate dintr-un înveliș tare sau moale, de formă și capacitate variabilă, ce conține, de regulă, o doză unitară de substanță activă. Capsulele sunt destinate administrării orale.
- Astăzi, capsulele reprezintă una din cele mai utilizate forme farmaceutice, anual în lume se produce cca 25-30 miliarde de capsule.

- **Capsule se clasifică în funcție de diferite criterii:**

***a) Modul de formare, fabricare, consistență și utilizare:***

- Capsule cu înveliș tare (operculate)
- Capsule cu înveliș moale (perle)
- Capsule gastrorezistente
- Capsule cu eliberarea modificată
- Cașete (capsule amilacee).

**B) Materialul din care este fabricat învelișul capsulelor:**

- Capsule de hârtie (învelișul se aruncă, ele nu sunt oficializate de farmacopee)
- Capsule amilacee (cașete)
- Capsule gelatinoase
- Capsule din polimeri semisintetici (chitozan)

**c) În funcție de calea de administrare:**

- Pe calea orală
- Pe mucoase
- Bucofaringiene
- Sublinguale
- Vaginale
- Rectale
- Capsule cu unguent oftalmic.

# Capsule amilacee (cașetele)

- Capsulele amilacee sunt destinate administrării **exclusiv** pentru condiționarea de substanțe medicamentoase sub forma de **pulberi** și se administrează **exclusiv** pe calea orală.
- Se recomandă ca, în momentul administrării capsula să fie scufundată în apă câteva secunde, după care se introduce în gură și se înghite cu apă sau ceai.

# ***Materii prime pentru învelișul***

- Pentru formularea învelișului capsulelor se folosesc diferite substanțe auxiliare:
- **Exipienți** – amidon de grâu sau porumb, făina de grâu, făină de orez.
- Mai indicat este amestecul de amidon de grâu (conferă plasticitatea superioară) și amidon de porumb (conferă un aspect strălucitor).
- **Adjuvanți** – se folosesc în concentrații mici și au rolul de plasticizanți, conservanți antimicrobieni, coloranți.
- Pentru conferirea elasticității se folosește **glicerolul (???)** sau uleiul de ricin (касторовое масло) în cantitate până la 1%.
- În calitate de conservanți antibacterieni se folosesc adaosurile de nipasol, acidul sorbic (???), etc.
- Pentru a conferi o culoare a învelișului capsulei se folosesc coloranții sintetici solubili sau pigmenții insolubili.

# ***Tehnologia de fabricare a cașetelor***

- Tehnologia fabricării capsulelor amilacee prevede realizarea următoarelor etape de bază:
- Fabricarea capsulelor
- Umplerea capsulelor cu pulbere și închiderea.
- Condiționarea

# Fabricarea capsulelor

- **Prepararea pastei de amidon.** Pentru aceasta amidonul de grâu se tratează cu apă rece și se amestecă până la obținerea unui amestec vâscos.
- La amestecarea acestuia cu apă caldă (cca 80°C) se obține o pastă lipicioasă, care se lasă în repaos pe 12-24 ore.
- După caz, în acest timp se adaugă și alte substanțe auxiliare.
- **Întărirea pastei.** Se produce prin amestecarea la rece a pastei cu amidon de porumb și apă în cantitate suficientă pentru obținerea unei paste negelificate, netede și lucioase.
- **Fabricarea semicapsulelor.** Se realizează în procesul coacerii pe farfurii speciale la temperatura de cca 100°C timp de cca un minut, după care ele se usucă și se taie părțile deformate.
- Cutiile și capacele se fabrică și se depozitează aparte.

## Umplerea capsulelor cu pulbere și închiderea

- Acest lucru poate fi efectuat :
  - manual,
  - semiautomat și
  - automat.
- 
- Pulberile, care vor fi introduse în capsule, sunt în prealabil dozate,
  - nu se admite dozarea și divizarea direct în capsulă, deoarece aceasta poate duce la erori foarte mari.
- 
- De obicei, în industrie capsule se umplă și se închid automat.



# Condiționarea

- Cașetele umplute se condiționează în tuburi din material plastic sau din aluminiu închise cu dopuri din material plastic cu o adâncitură în care se introduce un deshidratant, sau în blistere.
- Actualmente, acest tip de capsule (cașete) se întâlnesc rar și sunt înlocuite de capsule gelatinoase tari.

# Capsule gelatinoase (*Capsulae gelatinosae*)

- Capsulile gelatinoase pot fi de diferite forme:



Capsule tari



Capsule moi



Tubatine-pentru copii



Perle

- **După duritatea pereților** capsule gelatinoase (CG) se împart în cele **tari** și **moi**.
- În capsule **moi** pot fi incapsulate medicamente **lichide sau sub formă de pastă**.
- Capsule moi cu capacitatea 0,1 – 0,2 ml se mai numesc **perle**.
- **După modul de preparare** CG pot fi clasificate în:
  - obținute **prin scufundare (imersie)** (метод погружения),
  - **capsule ștanțate** (штампованные капсулы),
  - **capsule obținute prin picurare** (капсулы полученные капельным методом).
- Industria farmaceutică livrează **în capsule gelatinoase tari** antibiotice, antibiotice cu vitamine, etc.
- **În capsule gelatinoase moi** se produc uleiul de ricin, vitaminele A și E, etc.

# *Pregătirea gelatinei*

- **Gelatina** este un produs al colagenului hidrolizat parțial – substanță pe larg răspândită în natură, partea principală a țesutului cartilagos (хрящевая ткань).
- În baza moleculei proteice a gelatinei este catena polipeptidă, alcătuită din 19 aminoacizi, principalii dintre care sunt glicina, prolina, oxiprolina, glutamina, arginina, lizina.
- Aminoacizii sunt legați cu legătura peptidă CO-NH.

# ***Pregătirea gelatinei***

- Pentru pregătirea gelatinei se folosește materia primă ce conține colagen – oasele, legamentele, cartilajele vitelor mari cornute (cu vârsta de 2-3 ani) și pielea de porc (cu vârsta de 1,5 ani).
- **Gelatina poate fi pregătită prin două metode:**
- ***metoda bazică***, sau ***Gelatina A*** (este mai răspândită, are punctul izoelectric la pH 7-9) și
- ***metoda acidă***, sau ***Gelatina B*** (are punctul izoelectric la pH 4,7-5).

# Metoda bazică

- Presupune două etape:
- **etapa cenușării (известкование)**
- materia primă fragmentată se prelucrează cu soluție de  $\text{Ca(OH)}_2$  timp de mai multe zile pentru înlăturarea grăsimilor, proteinelor balast, micropolizaharidelor.
- **În aceasta etapă are loc:**
- **hidroliza** grupărilor amide de colagen, formând  $\text{NH}_3$ ,
- descompunerea hidrolitică a colagenului din cauza **descompunerii parțiale a legăturilor polipeptide** în altele, mai scurte.
- **etapa denaturării proteinelor**
- semifabricatul cenușărit se spală cu apă,
- se acidulează puțin și
- se fierbe la temperatura  $60-95^{\circ}\text{C}$ .
- **La aceasta etapă are loc denaturarea proteinelor.**
- După aceasta, zeama de gelatină:
- se filtrează,
- se concentrează în aparatele sub vid,
- se răcește și se usucă.
  
- Apoi, gelatina uscată se macină.

# Dezavantajul metodei bazice:

- **timpul îndelungat de cenușărire, care permite o hidrolază profundă a colagenului până la produse micromoleculare, ceea ce duce la diminuarea calității gelaatinei finale.**

# *Metoda acidă*

- este mai modernă,
- presupune prelucrarea materiei prime cu acizii diluați.
- În acest caz materia primă fără cenușărire este supusă unei acțiuni de scurtă durată a acizilor minerali și în prezența catalizatorilor hidrolizează la fierberea la temperaturile de 60-90°C.
- **Avantaje:**
- Aceasta metodă este mai economă,
- calitatea gelatinei este mai superioară,
- **Neajunsul:**
- necesită reglarea pH-ului în limite foarte mici (în jur de 2,4).
- Gelatina obținută reprezintă niște plăci sau granule incolore sau puțin gălbui, străvezii, fără gust și miros.



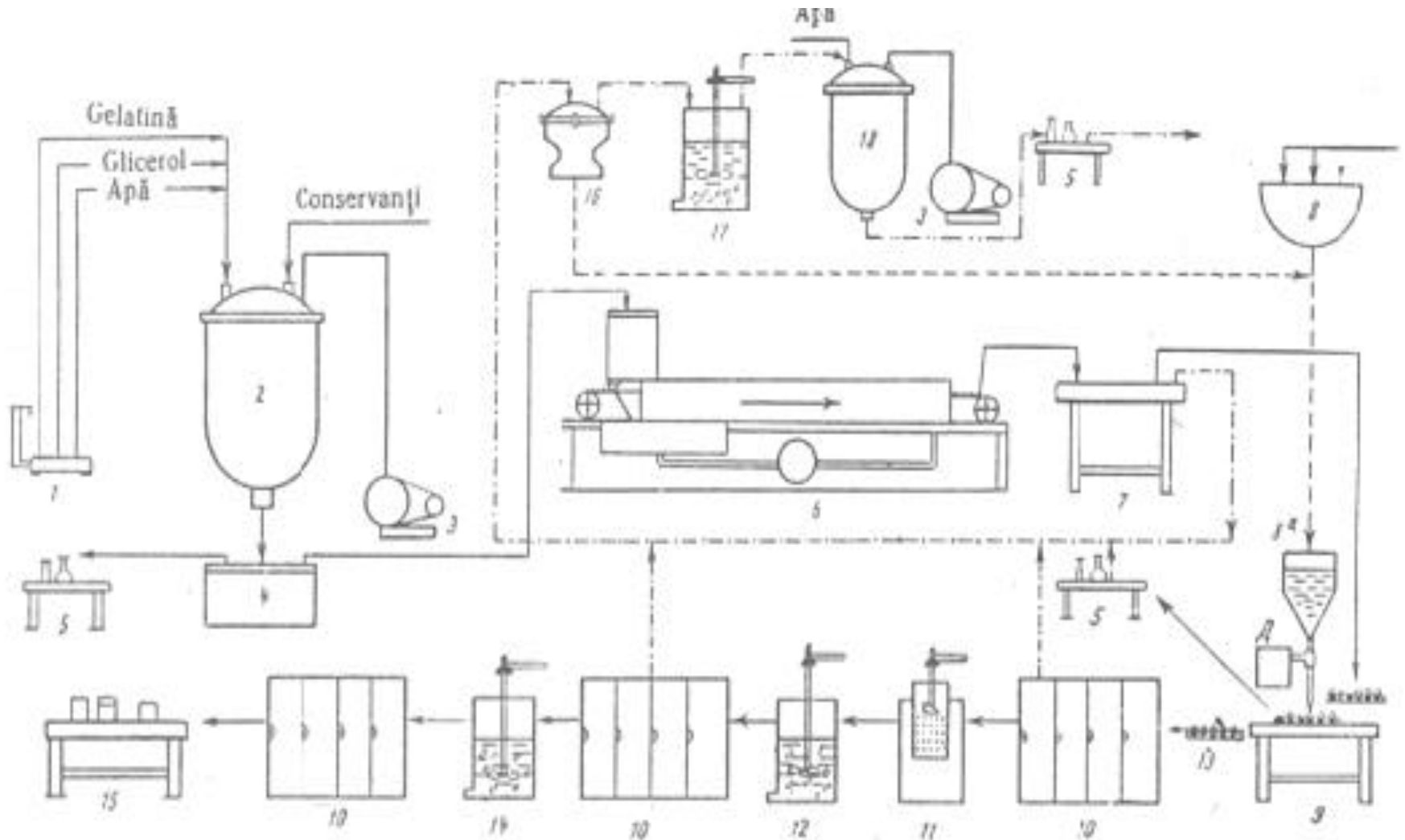
# Important!

- La prepararea capsulelor se acordă o mare atenție calității gelatinei, mai ales a indicilor:
  - **de vâscozitate**,
  - **tăria gelului** (determină duritatea capsulei gelatinoase),
  - **pH-ul** (în dependență de pH se schimbă stabilitatea nuanței culorii și vâscozitatea, **valorile optime între 5,2-5,7**),
  - **mărimea particulelor de gelatină, culoarea și transparența** (capsulele cu gelatina cea mai calitativă au culoarea slab gălbuie),
  - **conținutul substanțelor reducătoare** (conținutul acestora trebuie să fie cât mai mic, deoarece ele interacționează cu coloranții și modifică culoarea),
  - **impuritățile anorganice**,
  - **puritatea bacteriologică, etc.**

## ***Pregătirea capsulelor prin prin scufundare (imersie) (метод погружения)***

- Este o metodă clasică, la care se lucrează automat sau semiautomat și care cuprinde următoarele operații:
- 1.Pregătirea masei gelatinoase
- 2.Prepararea pereților capsulelor deschise la un capăt
- 3.Umplerea capsulei
- 4.Închiderea capsulei prin sudare
- 5.Controlul capsulelor
- 6.Uscarea capsulelor
- 7.Lustruirea și spălarea
- 8.Regenerarea capsulelor rebutate.

# Fluxul tehnologic



## ***Prepararea masei gelatinoase:***

- Se cântăresc (1) toate ingredientele prescrise într-un reactor închis (2), care este înzestrat cu cămașa de apă, regulator automat al temperaturii și malaxor.
- Temperatura amestecului se aduce la 70-75<sup>0</sup>C, se adaugă conservant (care???) și se dizolvă cu ajutorul malaxorului.
- Temperatura apei se ridică până la 82-84<sup>0</sup>C, se adaugă gelatina și se amestecă conținutul până la dizolvarea totală a gelatinei.
- Masa obținută se menține la aceasta temperatură timp de 2 ore în amestecarea permanentă.

## ***Prepararea masei gelatinoase:***

- După aceasta, din amestec se înlătură aerul cu ajutorul pompei de vid (3).
- Înlăturarea aerului se face timp de 15-30 min., apoi vidul se întrerupe și în reactor se dă drumul la aer. Astfel, masa se lasă pe fundul reactorului.
- Masa gata se transferă într-un termostat special (4) și se lasă pentru stabilizare 24 ore la 45<sup>0</sup>C.
- După aceasta se controlează proprietățile fizico-chimice ale masei (5).
- Apoi masa trece la linia formării capsulelor gelatinoase.

# *Prepararea pereților capsulelor*

- Masa gelatinoasă controlată după proprietățile fizico-chimice se trece din termostat în baia pentru imersie (погружение), montată pe transportorul-frigider (6), unde se menține nivelul constant al masei.
- Surplusul se scurge în alt termostat, care se schimbă cu locul cu primul după umplerea sa. Temperatura constantă în termostate (38-47<sup>0</sup>C) se menține automat cu ajutorul termoregulatorului.
- Pereții capsulelor gelatinoase se formează cu ajutorul ramelor-forme, care înainte de a începe procesul se țin în frigider timp de 5-6 min. la temperatura de 3-8<sup>0</sup>C și apoi se ung cu un strat subțire de ulei de piersic.
- După aceasta, rama rece se scufundă în baia de imersie umplută cu masa caldă și apoi lent se scoate, se lasă să se scurgă excesul, se întoarce cu formele în sus și iarăși se introduce în frigider pentru gelatinizare timp de 10-15 min.
- Rama răcită se scoate din frigider, învelișurile se scot manual (7), se așază pe o tablă de aluminiu și trec la umplere.

# *Umplerea capsulelor*

- Capsulele goale se sprijină pe suporturi speciale cu orificiu în sus și se umplă cu medicament, pentru aceasta se folosește dozatorul electronic (8).
- Dozatorul este înzestrat cu tuburi de cauciuc, care au la extremități pipete, ce se introduc de laborant în capsule goale.
- Dozarea se face automat, după care capsule imediat trec la sudare.

## ***Sudarea capsulelor***

- Operația se realizează direct pe suport (13) unde sunt așezate capsule și se face cu ajutorul ciocanului electric de lipit, care este încălzit până la 55-65<sup>0</sup>C.
- Ciocanul se rotește manual în jurul orificiului capsulei și îl topește.
- Masa topită închide ermetic gâtul capsulei.
- Calitatea sudării depinde de temperatura ciocanului, viscozitatea masei gelatinoase, temperatura de gelatinizare a invelișului.



## ***Controlul capsulelor***

- Capsulele gelatinoase moi trebuie să fie elastice, relativ transparente, nu trebuie să aibă bule de aer sau impurități mecanice.
- Închiderea trebuie să fie netedă, rotunjită, substanțele dozate exact.
- Capsulele calitative se înșiră într-un strat pe o tavă acoperită cu pergament și se trec la uscare

## ***Uscarea capsulelor***

- Se realizează în etuvă (10) cu un curent de aer circular forțat la temperatura de 23-26<sup>0</sup>C și umiditatea aerului nu mai mult de 65% timp de 20 ore.

## ***Lustruirea capsulelor***

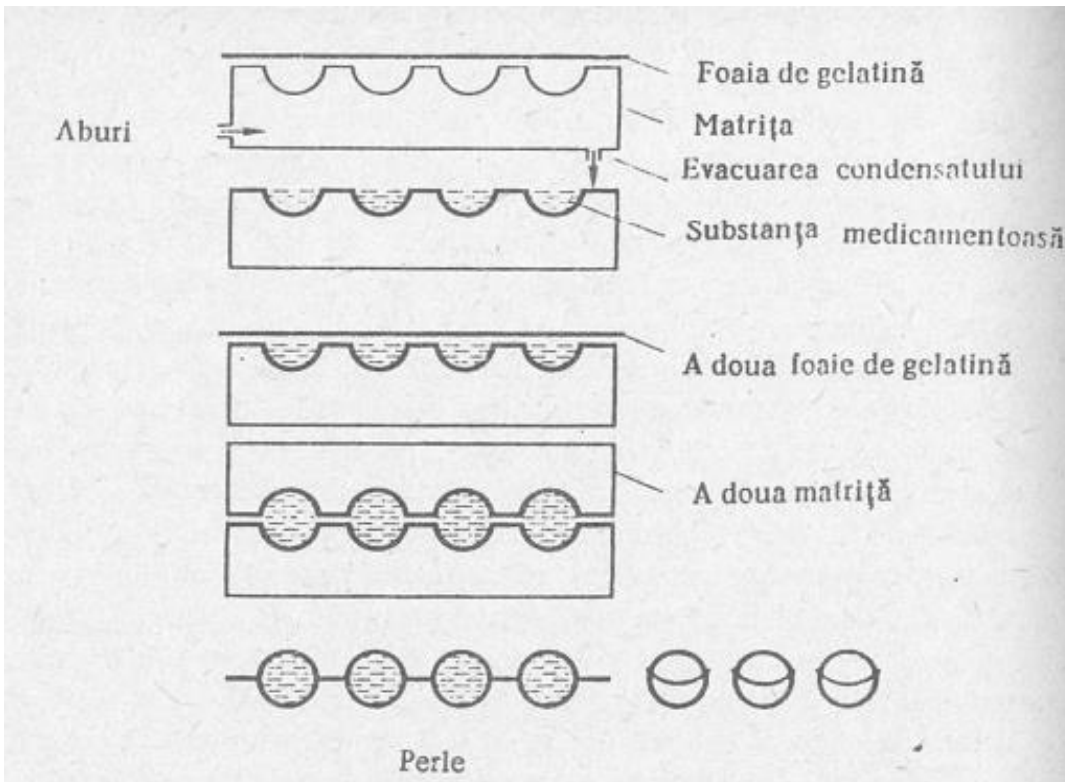
- Scopul procedurii constă în obținerea capsulelor lucioase și netede.
- În acest sens ele se răstoarnă de pe dispozitivul (11) și se amestecă până când nu devin lucioase și netede.

# Spălarea capsulelor

- Acest procedeu se face cu scopul de a înlătura uleiul și alte impurități mecanice de pe suprafața capsulelor.
- Pentru aceasta capsulele se introduc în vasul (12), se adaugă *tricloretilena* sau *alcool izopropilic*, se acoperă și se amestecă timp de 5-10 minute.
- Apoi capsulele se descarcă în sită, se strecoară solventul, se trec pe ală sită așternută cu pergament și se usucă în etuvă (10).
- Apoi, pentru uscarea mai completă, prin etuvă se trece aerul cu temperatură de 23-26°C timp de 4 ore.
- După aceasta, capsulele se trec la *clătire* pentru sterilizare în vasul (14).
- Pentru aceasta se toarnă *tricloretilena* sau *alcool izopropilic* și 2-3 min. se amestecă.
- Apoi, capsulele se răstoarnă pe tave așternute cu pergament și se usucă în etuvă (10).
- După această uscare, umiditatea finală în înveliș este de cca 8-10%.
- Uscarea se realizează timp de 1,5 ore la temperatura de 20-22°C.
- Capsulele uscate se ambalează în recipiente sau în cutii.

# Prepararea prin presare (ștanțare)

- Acest tip de capsule presupune că substanța medicamentoasă se include între două plăci de gelatină, care apoi se presează.
- Schema preparării prin presare poate fi prezentată în felul următor:



- Prima etapă a procesului presupune prepararea foilor de gelatină care se execută cu ajutorul unor cilindri răciți cu apă.
- Foaia de gelatină se prelucrează pe o placă de metal încălzită, pe care se găsesc tipare corespunzătoare jumătăților de capsule. Foaia de gelatină ia forma acestor tipare.
- În continuare se introduce în fiecare jumătate de capsulă formată substanța medicamentoasă dozată, care, de obicei este lichidă. Umplerea se face cu ajutorul pompei automate. După umplere, peste prima placă se aplică a doua placă, care este simetrică cu prima.
- Cele două plăci se presează cu o presă hidraulică și în acest mod se formează capsule.

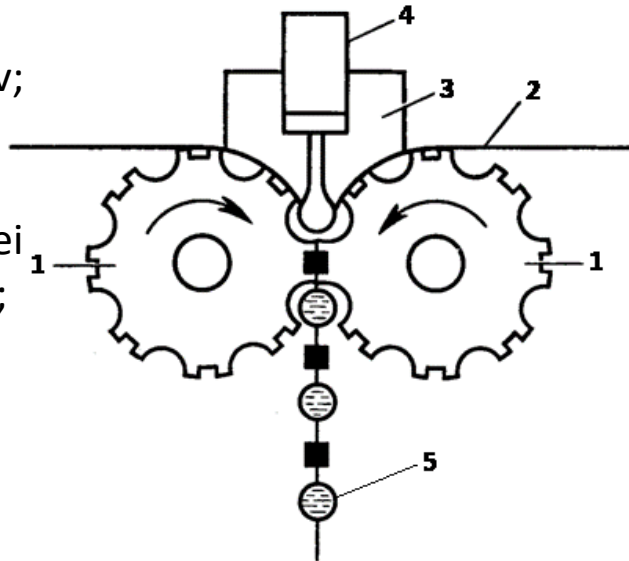
## *Prepararea prin presare (ștanțare)*

- Viteza de capsulare poate ajunge până la 60 000 capsule pe oră.
- Capsule formate prin presare sunt ceva mai rigide și mai mici decât cele obținute prin imersie.
- De obicei, prin aceasta metodă se obțin *perle*.
- Perlele obținute prin aceasta metodă se cunosc prin prezența unei linii la locul sudării și prin aceea că ele sunt umplute numai pe jumătate.

## ***Prepararea prin presare (ștanțare)***

• O modificare a procedurii constă în faptul că plăcile sunt înlocuite cu cilindri sau valțuri rotative, care au scobituri de mărimea capsulelor și se rotesc în sens invers. Între valțuri în direcție verticală se introduc două benzi de gelatină din care se formează cele două jumătăți ale capsulei și substanța ce constituie conținutul. Întregul proces este automat.

- 1 – tambur rotativ;
- 2 – dispozitiv cu piston pentru dozarea substanței medicamentoase;
- 3 – dispozitiv de siguranță;
- 4 – banda de gelatină.



горизонтальный пресс заменен двумя противоположно вращающимися барабанами, с матрицами . Две непрерывные желатиновые ленты, получаемые путем пропускания через систему охлажденных роликов (валов), подаются на вращающиеся барабаны с противоположных сторон.  
На поверхности барабанов имеются матрицы, которые определяют половину формы получаемых капсул. Ленты из желатина точно повторяют форму матрицы, и по мере того, как противоположные формы матрицы совмещаются через отверстия в клиновидном устройстве, производится дозирование содержимого капсул.

- 1 – барабаны с матрицами;
- 2 – желатиновая лента;
- 3 – клиновидное устройство;
- 4 – поршневой дозатор;
- 5 – готовая капсула

## *Prepararea prin presare (ștanțare)*

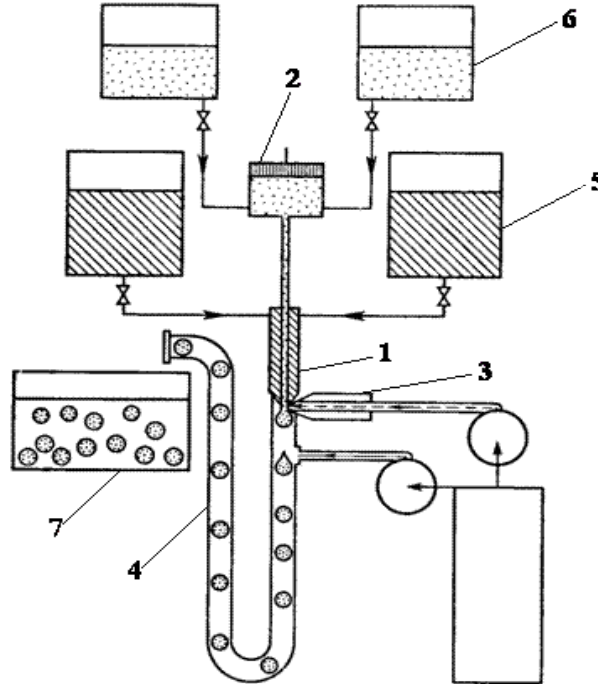
- Valțurile pot avea forme diferite – sferice, ovale, lunguețe, etc.
- Substanța medicamentoasă în acest caz poate fi lichidă, semisolidă, solidă.
- Avantajul procedurii constă în aceea că umplerea capsulelor este completă și exclude prezența aerului.
- Protecția față de lumină poate fi obținută prin colorarea pereților de gelatină.
- Un alt avantaj constă în aceea că productivitatea în acest caz este mai mare în comparație cu procedeul precedent și constituie cca 100 000 capsule pe oră.

# Prepararea prin picurare

- Cu ajutorul acestei metode se poate de umplut capsule cu diferite lichide.

Principiul metodei constă în aceea că operațiile de umplere și de formare a capsulei se face concomitent. Printr-un tub interior, soluția medicamentoasă (2,6) trece într-un tub exterior, care îl înconjoară pe primul și în care se află soluție de gelatină(5). Se formează o picătură de medicament înconjurată de un strat de gelatină care se solidifică în (4), deoarece picăturile cad într-un mediu de primire convenabil, așa cum este uleiul de parafina sau vaselina (7).

- 1 – tubul exterior;
- 2 – dispozitiv de dozare;
- 3 – pulsator;
- 4 -refregirent;
- 5 – masa gelatinoasă topită;
- 6 – rezervor cu soluție medicamentoasă;
- 7 – vas cu ulei de parafină;



Этот метод основан на явлении образования желатиновой капли с одновременным включением в нее жидкого лекарственного вещества.

Расплавленная желатиновая масса (5) поступает по обогреваемому трубопроводу в жижлерный узел (1), представляющий собой коническую трубчатую форсунку, откуда выталкивается одновременно с подачей через дозирующее устройство (2) лекарственного средства (6). С помощью пульсатора (3) капли отрываются и поступают в охладитель (4).

Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14°C), претерпевая круговую пульсацию, приобретают строго шарообразную форму (7).



# *Prepararea prin picurare*

- **Prioritățile:**
- Mărimea capsulei poate fi modificată dacă se ajustează viteza de scurgere a soluției medicamentului.
- Conținutul substanței medicamentoase în capsulă poate varia de la 0,01 până la 0,55g.
- Acest procedeu este realizat în mașinele GLOBEX, care au o productivitate de 30 000 capsule pe oră.
- Aceasta metodă asigură dozarea exactă a medicamentului și consumul econom al gelatinei.
- Prin această metodă se produc vitamineme A, E și K (răspunde de coagularea sângelui).
- Capsule produse prin această metodă pot fi recunoscute prin lipsa liniei circulare.

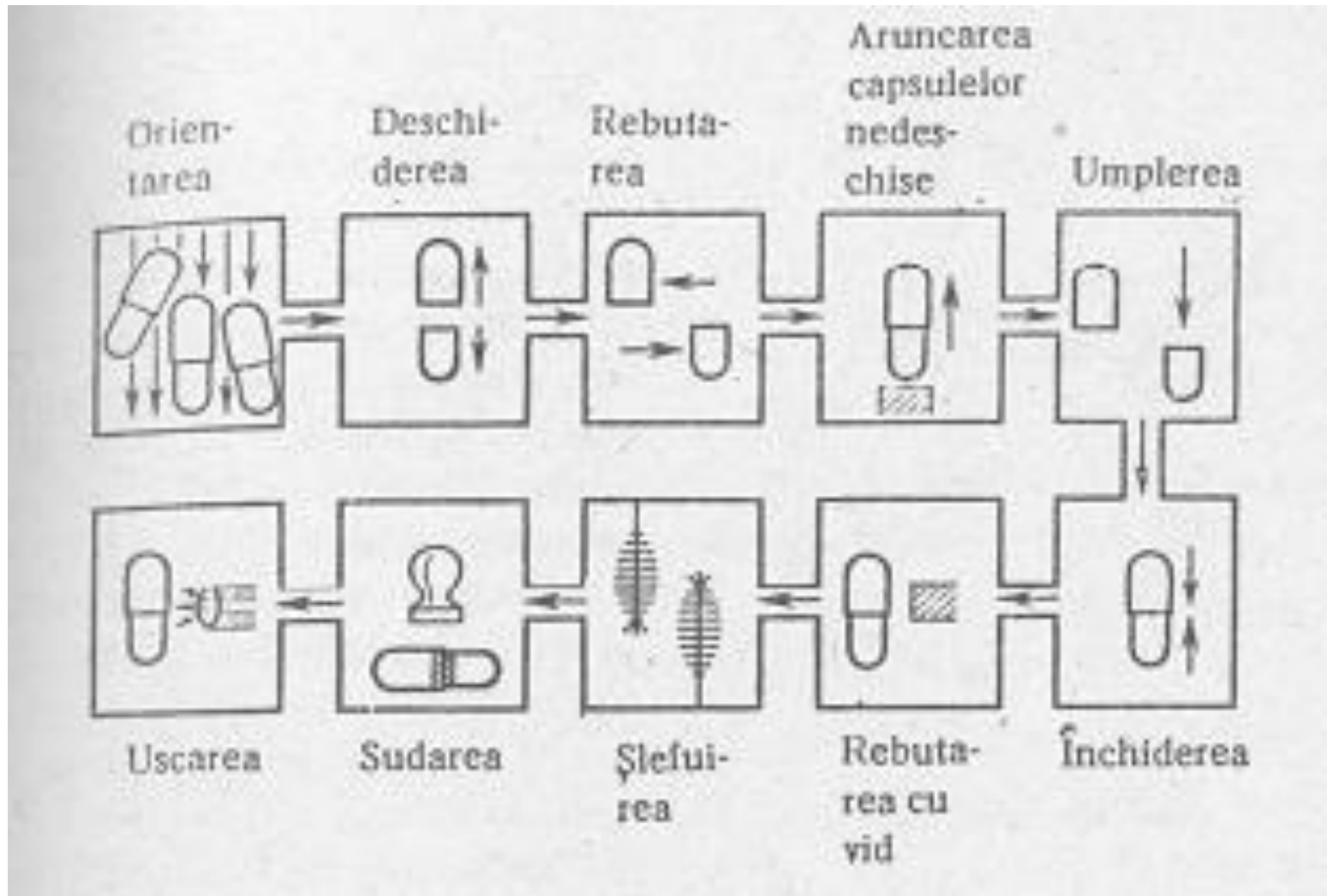


# ***Capsule gelatinoase tari***

- Capsule gelatinoase tari se prepară din gelatină ***prin imersie sau ștanțare,***
- au forma cilindrică și
- sunt formate din câte o pereche de semicapsule cu diametrile diferite foarte puțin, ceea ce oferă posibilitate de a folosi o semicapsulă în calitate de capac.
- Aceste capsule se mai numesc și **capsule operculate.**
- Pentru umplerea capsulelor se folosesc mașinile automate care diferă după productivitate (20 000-150 000 caps/h) și exactitatea umplerii (2-5%).

# *Capsule gelatinoase tari*

- Schema generală a fluxului tehnologic de umplere:



# Microcapsule (Microcapsulae)

- Microcapsule reprezintă forme medicamentoase care au dimensiunile cuprinse între  $1\mu\text{m}$  –  $5\ 000\ \mu\text{m}$ , constituite din substanțe active *acoperite cu un film din gelatină, polimeri naturali sau sintetici*.
- Cele mai răspândite dimensiuni ale microcapsulelor sunt cele cu intervalul  $100\text{-}500\ \mu\text{m}$ .
- Capsule ce au dimensiunile mai mici de  $1\ \mu\text{m}$  se numesc *nanocapsule*, care se produc prin procedee de nanocapsulare.
- Nanocapsule de regulă, sunt formele medicamentoase cu dimensiunile până la  $200\ \text{nm}$  și sunt destinate pentru obținerea medicamentelor cu efect prelungit.

# Microcapsule (Microcapsulae)

- **Rolul microcapsulelor:**
- **Protecția** preparatelor **puțin stabile** la acțiunea factorilor de mediu (vitamine, antibiotice, enzime, vaccinuri, seruri, etc).
- **Mascarea** gustului medicamentelor
- **Eliminarea** substanței medicamentoase în organism în **locul necesar** al tractului gastrointestinal
- **Prelungirea acțiunii**
- **Combinarea** într-un inveliș a **substanțelor incompatibile** între ele prin folosirea filmelor de separare

# Microcapsule (Microcapsulae)

- Microcapsule pot fi umplute cu substanțe lichide, gazoase sau solide.
- În cazul conținutului gazos sau lichid, microcapsule au forma **sferică**, iar în cazul microcapsulării medicamentelor solide, forma este **neregulată**, deoarece filmele gelatinoase se fixează pe toate neregularitățile.

## Avantajele microcapsulării:

- Se maschează gustul sau mirosul neplăcut;
- Se asigură protecția de la agenți externi;
- Se permite manipularea mai ușoară a substanțelor active.
- Microcapsule pot fi introduse în capsule de gelatină mai mari, transformate în comprimate (deoarece conținutul substanțelor active în ele ajunge până la 99%) sau *pot servi pentru realizarea de preparate cu acțiune prelungită*.

# Microcapsule (Microcapsulae)

## Tehnologia microcapsulării

### Metode fizice

- metodele de drajefiere,
- metodele pulverizării,
- dispersarea în lichide
- nemiscibile, metode
- electrostatice, etc.

### Principiul metodelor:

depunerea mecanică a filmelor pe particulele solide sau lichide ale s. m.

### Metode fizico-chimice

Principală metodă:

- prin **coacervare** (Stare instabilă a unei soluții coloidale între starea de dizolvare și cea de precipitare).
- **(коацервация** - расслоение коллоидной системы с образованием коллоидных скоплений коацерватов в виде двух жидких слоев или капель.)

### Metode chimice

Prepararea capsulelor prin aceasta metodă se bazează pe reacțiile de polimerizare și policondensare la interacțiunea fazelor apă/ulei.

### 3. Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate și agregate– pilule, pastile, granule

- Pilule (Pilulae)

- Pilulele sunt preparate farmaceutice solide, de formă sferică cu o greutate de aproximativ 0,2-0,3g obținute prin modelare din una sau mai multe substanțe utilizând excipienți potriviți și destinate administrării interne.
- Denumirea de „pilulă” dată acestei forme provine din limba latină de la cuvintele „pilula” sau „parva pila” (minge mică).

### 3. Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate și agregate– pilule, pastile, granule

#### • Pilule (Pilulae)

##### **Avantaje:**

- posibilitatea administrării unui tratament individualizat;
- posibilitatea administrării de substanțe medicamentoase în doze unitare;
- mascarea mirosului și gustului neplăcut a unor substanțe medicamentoase;
- posibilitatea dirijării absorbției prin utilizarea unor învelișuri corespunzătoare (gastro sau enterosolubile).

##### **Dezavantaje:**

- prepararea mai puțin igienică;
- nu au o prezentare estetică similară altor forme farmaceutice solide perorale



# Pilule. Clasificarea

- **A. După masă, formă și volum:**
- - pilule propriu-zise cu diametrul de 6-8 mm, greutate de 0,2-0,3 g și formă sferică;
- - micropilule cu diametrul de 2-3 mm, greutate de 0,05 g și formă sferică;
- - boluri cu greutatea de aproximativ 5 g pentru uz uman și până la 50 g pentru uz veterinar, de formă sferică sau ovoidală.

# Pilule. Clasificarea

- **B. După efectul terapeutic:**
  - - pilule laxative;
  - - pilule tonice;
  - - pilule sedative, antidepresive etc.
  
- **C. După modul de preparare:**
  - - pilule obținute prin modelare;
  - - pilule obținute prin picurare;
  - - pilule obținute prin turnare;

# Pilule. Formularea

- **A. Substanțele active:**
- pot fi diverse ca origine și efect și anume:
- substanțe anorganice,
- substanțe organice de sinteză, sau
- de origine vegetală (uleiuri, extracte, etc.).
- **B. Excipienții:**
- sunt utilizați pentru obținerea formei și se aleg în funcție de caracterele fizico-chimice ale substanțelor active și de cantitățile în care acestea sunt prescrise.

# Pilule.

**Prepararea prin:**

**Modelare  
manuală**

**Picurare**

**Turnare în  
forme**

# Pastilele

- Pastile sunt preparate solide unidoză **destinate suptului**, prin dizolvarea sau dezintegrarea lentă în gură pentru obținerea unui efect local în cavitatea orală și la nivelul faringelui.
- Ele conțin una sau mai multe substanțe active, la care se adaugă substanțe auxiliare aromatizante și edulcorante.

# Pastilele

## Pastile

### **PASTILE DURE**

Pastilele dure sunt preparate solide obținute prin turnare în forme.

### **PASTILE MOI**

Pastilele moi sunt preparate solide moi și flexibile, obținute prin turnarea în forme a unor amestecuri care conțin polimeri sau gume și edulcoranți.

**Baza pastilelor poate fi o bomboană de zahăr tare, formată din gelatină, glicerină sau zahăr.**

# Pastilele. *Clasificarea pastilelor.*

- Pastilele pot fi clasificate funcție de:

- formulare și consistență:

- pastile dure și
- pastile moi;

- metode de fabricare:

- prin turnare în forme;
- prin ștanțare, tăiere;
- prin comprimare;

- acțiune terapeutică:

- antimicrobiană,
- anestezică locală,
- antitusivă,
- calmant al grețurilor,
- calmant al durerilor de gât minore,
- pentru tratamentul simptomelor de răceală, etc.

## **Pastilele. *Calea de administrare***

- Calea de administrare este cea **bucofaringiană**.
- După plasarea în gură are loc dizolvarea lentă ale acesteea cu eliberarea substanțelor active local, în gură, pe limbă, în gât, cu o acțiune locală maximă.



# Pastilele.

## *Materiile prime la formularea pastilelor:*

- ***A) substanțe medicamentoase***
- pentru prepararea pastilelor se folosesc diferite substanțe active, în principiu, din următoarele clase:
- **antimicrobiene** – antibiotice (nistatina), antiseptice (benzidamina)
- **anestezice locale** – benzocaina, benzidamina;
- **antiinflamatoare** – săruri de zinc;
- **antitusive** – dextrometorfan;
- **contra grețurilor;**
- **pentru oprirea fumatului;**
- **analgetice;**
- **antihistaminice;**
- pentru tratarea simptomelor de **răceală, guturai și dureri de gât** minore;
- altele.

# Pastilele.

## *Materiile prime la formularea pastilelor:*

- ***b) substanțe auxiliare***
- formează baza de bomboane – zahăr, sirop de porumb, gelatină, coloranți, aromatizanți;
- ***c) materiale și recipiente de condiționare***

# Pastilele.

## *Tehnologia de fabricare*

- Actualmente pastilele se fabrică numai în industrie și acest proces este complet automatizat.
- Prima etapă în fabricarea pastilelor medicamentoase o constituie prepararea bazei de bomboane,
- Apoi în ea se adaugă substanța activă, aromatizantul, acidifiantii și colorantul.

# **Granulele (Granulata)**

- **Granulele sunt preparate farmaceutice solide, constituite din particule de formă neregulată, cilindrică sau sferică care conțin substanțe active și substanțe auxiliare destinate administrării interne.**

# Granulele (Granulata)

## Avantaje

- sunt mai conservabile decât pulberile;
- maschează gustul și mirosul neplăcut a unor substanțe;
- administrare comodă (utilizate mai ales în pediatrie);
- dirijarea absorbției.

## Dezavantaje:

- granulele nu asigură o repartizare exactă în doze unitare a substanței active, fapt pentru care nu se utilizează pentru administrarea substanțelor toxice sau puternic active.

# Granulele. Formularea

- Sub formă de granulate se prelucrează de obicei substanțele medicamentoase utilizate în doze mai mari ca: **vitamine, tonice, extracte vegetale** etc.,
- Conținutul de substanță activă este în general 10-20%.
- Pentru a deosebi diferite tipuri de granulate se utilizează diferiți coloranți și de asemenea diferite arome.
- La formularea și prepararea granulatelor se pot folosi corectori de gust, miros și coloranți aprobați.

# Granulele. Formularea

- În formula de preparare următoarele substanțe nu trebuie să depășească limitele prevăzute:
- **talcul** - 3% din masa granulatelor;
- **acidul stearic, stearatul de calciu și stearatul de magneziu** - cel mult 1% din masa granulatelor;
- **În funcție de scopul terapeutic urmărit sunt două tipuri de granulate:**
  - - **zaharuri granulate;**
  - - **granulate acoperite.**

# Granulele. Formularea

- *Zaharurile granulate* sau **granule neacoperite**, sunt formate din substanțe active, zahăr și alți auxiliari.
- În funcție de compoziție pot fi:
- zaharuri granulate **obișnuite**;
- zaharuri granulate **efervescente** care conțin în compoziție pe lângă alți auxiliari și o substanță acidă și una bazică care în contact cu apa reacționează eliberând bioxid de carbon și producând efervescentă.



# Granulele. Formularea

- *Granulate acoperite.*
- Sunt constituite din substanțe active și excipienți dar acoperite cu o peliculă protectoare care poate fi **gastrosolubilă** sau **enterosolubilă** în funcție de conținutul granulatelor.

# Prepararea granulelor neacoperite

## Fabricarea granulelor neacoperite

### Granularea pe cale uscată

- Metoda se utilizează pentru substanțe **sensibile la umiditate și căldură.**
- Granularea pe cale uscată comportă două faze:
  - comprimarea amestecului;
  - zdrobirea comprimatelor.

### Granularea pe cale umedă

- S.a. se amestecă cu auxiliarii necesari și sunt transformați în granulate.
- Procesul se desfășoară în următoarele faze:
  - Omogenizarea pulberilor**
  - Granularea**
  - Uscarea granulelor**
  - Cernerea și sortarea granulelor**

# Obținerea granulatelor efervescente

- Zaharurile efervescente conțin substanțe care în mediu apos reacționează eliberând bioxid de carbon.
- În compoziția acestor granulate intră substanțe cu caracter bazic (bicarbonat de sodiu) și substanțe cu caracter acid (acid citric, acid tartic etc.).
- Pentru prepararea granulatelor efervescente se va evita utilizarea apei.
- Pentru obținerea acestui tip de granulate se pot utiliza mai multe metode:
  - - aglutinarea amestecului de pulbere cu alcool concentrat;
  - - granulara separată a substanței acide de cele bazice;
  - - prin încălzirea amestecului de pulbere, când granulara se produce prin înmuierea componentelor.

# Obținerea granulelor acoperite

- Granulatele acoperite sunt granulate obișnuite care sunt acoperite cu un film de polimer.
- Acoperirea se realizează din diferite motive:
  - - protejarea conținutului de pH-ul gastric;
  - - mascarea mirosului și gustului neplăcut;
  - - dirijarea absorbției;
  - - motive de ordin estetic etc.
- Ca substanțe utilizate la acoperire pot fi:
  - - acetoftalat de celuloză în solvenți organici;
  - - ulei de silicon în solvenți apolari etc.

## 4. Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate sau agregate și compacte – comprimate (Compressi. Tabulettae)

- **Comprimatele** sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe solide.
- Ele se obțin prin comprimarea unui volum constant de substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare, și sunt destinate administrării pe calea orală.
- Ele reprezintă cea mai frecventă formă farmaceutică.
- Comprimatele pentru admoinistrare pe cale orală se înghit sau se mențin în gură.

# Comprimatele

## Avantajele:

- asigură dozajul precis,
- administrarea ușoară,
- păstrarea calității pe perioade lungi de timp;
- Tehnologiile de preparare și manipulare relative simple și economice;
- Pentru evitarea acțiunii factorilor externi pot fi ușor acoperite, etc.

## Dezavantajele:

- Dificultatea la înghițire;
- Riscuri de eliminare din organism fără asimilare, în cazul preparării defectuoase sau păstrării îndelungate.

# Clasificarea comprimatelor

## • După modul de cedare a substanței active:

• comprimate cu cedare imediată

• comprimate cu cedarea prelungită

## • După modul de acoperire: • comprimate neacoperite (Compressi):

• Au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, pot prezenta pe una sau ambele fețe diferite semne (șanțuri, inscripții, etc.)

## • comprimate acoperite (Compressi obducti):

• *gastrosolubile* sau  
• *enterosolubile*.

# Formulara comprimatelor

- Aceasta presupune alegerea corectă a substanței active și a excipienților, tehnologiei de fabricare, modului de administrare.
- **Excipienții:**
- **diluanti, lianți (связующее вещество), lubrifianți (смазочный)– pentru a influența favorabil caracteristicile de comprimare.**
- Substanțele cu rol **diluant** asigură mărimea și greutatea necesară unui comprimat în care conținutul substanței active este foarte mic (hormone, alcoiloizi, vitamine).
- Aceste substanțe pot avea și rolul de **dezagregant** – *amidon, lactoza, glucoza, manitol, uree, fosfat de calciu, zaharoza, etc.*
- **Lianții** se folosesc pentru a mări coeziunea particulelor pulberii în vederea formării granulelor pentru a crește coeziunea acestora în timpul comprimării.
- În general, lianții influențează negativ asupra dezagregării, iar în cantități insuficiente pot fi obținute comprimate cu o rezistență mecanică scăzută.
- Cei mai folosiți lianți sunt *gelatina (până la 10% din masa medicamentului), glucoza, zaharoza (până la 50% din masa medicamentului), derivații celulozei (până la 2% din masa medicamentului), sorbitolul (până la 10% din masa medicamentului), etc.*
- **lubrifianții** se adaugă pe parcursul procesului tehnologic pentru a evita curgerea, eliberarea dificilă a materialului în matriță, etc.
- Cei mai folosiți lubrifianți sunt *talcul (până la 3%), acid stearic (până la 1%), stearatul de Mg sau Ca (până la 1%).*



# Formulara comprimatelor

- Excipienții:
- Dezagreganți, umectanți (увлажняющее вещество) – pentru a influența proprietățile biofarmaceutice.
- Excipienții dezagreganți au rolul de a contribui la eliberarea sau dezagregarea medicamentului în stomac – *amidon, metilceluloza, amestecul de acid citric cu bicarbonații sau carbonații*.
- Antioxidanți, absorbanti – pentru a asigura stabilitatea fizică și chimică a medicamentului.
- Sunt necesare pentru asocierea unor substanțe medicamentoase fluide sau vâscoase în comprimat – *amidon, lactoza, caolin, oxid de magneziu, etc.*
- Coloranți, edulcoranți, aromatizanți – pentru a asigura proprietățile organoleptice ale comprimatului.
- Coloranții ajută la identificarea comprimatelor, la diferențierea unui produs de altul, la proprietățile organoleptice.
- În calitate de edulcoranți se folosește manitolul, sorbitolul, zaharoza, lactoza, zaharina, etc.
- Aromatizanii se folosesc în comprimatele cu administrarea bucală. Pentru aceasta frecvent se folosesc uleiuri volatile.

## ***Metode de obținere a comprimatelor***

### **A. Comprimarea directă**

- Aceasta constă în micșorarea volumului medicamentului.
- Exemple de substanțe ce se pot comprima direct:
  - - clorura sau bromura de potasiu
  - - clorura sau bromura de sodiu
  - - citratul de sodiu
  - - Sulfatul de zinc, etc.
- Procedului de comprimare directă se supun numai substanțele ce au o structură cristalină.
- În caz contrar, ele se amestecă cu excipienți cu rolul diluant, liant, dezagregant.
- Raportul dintre substanță medicamentoasă și excipient trebuie să fie de la 1:1 până la 1:3.

## *Metode de obținere a comprimatelor*

- *A. Comprimarea directă*

- În calitate de excipienți la comprimare directă:

- celuloză microcristalină – avicel
- lactoză obținută prin aerosolizare
- lactoză atomizată
- fosfat dicalcic

Avantajul acestei metode este că are un număr redus de operații iar dezavantajul este că excipienții de comprimare directă sunt scumpi.

# *Metode de obținere a comprimatelor*

## • *B. Comprimarea prin intermediul granulării*

Granularea este operația prin care particulele purverulente se aglomerează în agregate cu capacitate crescută de aderență și curgere îmbunătățită. Operația de granulare se poate realiza pe două căi:

1. granulare pe cale umedă,
2. granulare pe cale uscată.

### **1. GRANULAREA PE CALE UMEDĂ      7 etape**

1. obținerea pulberii compuse din substanțe active și excipienți:

- cântărirea
- pulverizarea
- cernerea
- amestecarea

2. umectarea pulberilor compuse obținute anterior

- se realizează cu ajutorul lichidului de umectare care se adaugă peste pulberea compusă

treptat, urmărindu-se distribuirea sa uniformă în masa de pulbere

- se urmărește obținerea unei mase corespunzătoare care să nu fie prea lipicioasă sau prea moale și să aibă o suprafață netedă

## ***Metode de obținere a comprimatelor***

- **B. Comprimarea prin intermediulului granulării**

3. granulara propriu-zisă constă în transformarea masei umede în granulate, masa fiind forțată să treacă prin ochiurile unei site și obținem granulate cilindrice. Dimensiunea granulatelor depinde de mărimea comprimatelor.

4. uscarea granulatelor se realizează de obicei în etuvă la 50°C. Uscarea nu se face complet pentru că eliminarea completă a umidității duce la obținerea unor granulate sfărâmicioase și comprimate necorespunzătoare. Umiditatea reziduală este de 3-5% ca să favorizeze comprimarea.

5. uniformizarea granulatelor urmărește obținerea de granulate de dimensiuni apropiate. Dacă granulatele conțin o cantitate prea mare de pulbere aceasta se îndepărtează prin cernere cu o sită cu ochiuri mai mici. Cantitatea de pulberi din granulate la care se adaugă lubrifianți și agreganți nu trebuie să depășească 20%.

6. pudrarea – granulatele se amestecă cu lubrifianți și dezagreganți . în această etapă se mai pot adăuga aromatizantii care nu se adaugă în pulberea compusă deoarece s-ar putea pierde o parte prin volatilizare în timpul uscării granulatelor.

7. comprimarea propriu-zisă – comprimatele obținute în urma granulării pe cale umedă au cea mai bună rezistență mecanică. Cu cât un comprimat are o rezistență mecanică mai bună el se dezagregă mai greu.



# ***Metode de obținere a comprimatelor***

- **B. Comprimarea prin intermediulului granulării**

## **2. GRANULAREA PE CALE USCATĂ SAU BRICHETAREA**

- această metodă este adecvată pentru comprimarea substanțelor sensibile la temperatură, substanțe sensibile în prezența umidității sau pentru substanțe active care sunt prea solubile în lichidul de umectare, obținându-se o masă prea lipicioasă care nu mai trece prin sită.

- scopul granulării este modificarea structurii materialului pentru ameliorarea proprietăților de curgere și pentru reducerea proporției de aer dintre particule ceea ce duce la scăderea forței necesare comprimării.

### **Etape:**

1. obținerea pulberii compuse din substanțe active și excipienți, diluanți, dezagreganți, lubrifianți, lianți în stare uscată.

2. prima comprimare în urma căruia se obțin comprimate mari numite brichete cu diametrul de 2,5 cm subțiri și friabile.

3. mărunțirea și uniformizarea

- se sfărâmă și se uniformizează prin cernere,

- se obține o pulbere grosioară cu proprietăți mai bune de curgere și o coeziune mai bună comparativ cu pulberea de la care s-a pornit

4. comprimarea propriuzisă

- nu se mai adaugă lubrifianți fiind suficienți cei adăugați pentru prima comprimare,

Granularea pe cale uscată prezintă avantaj sub aspectul scurtării timpului necesar fabricării comprimatului.

# Important!

- **Comprimatele obținute prin granulare uscată sau prin comprimare directă se dezagrează mai ușor comparativ cu cele obținute prin granulara umedă!**

## **COMPRIMATE DESTINATE UNOR SCOPURI SPECIALE**

1. comprimate de mestecat
2. comprimate pentru supt
3. comprimate efervescente
4. comprimate sublinguale si bucale
5. comprimate vaginale

### **1. COMPRIMATE DE MESTECAT**

= sunt destinate persoanelor cu dificultati de ingerare a comprimatelor intregi (copii, batrani).

#### Avantaje

- manifestarea rapida a actiunii
- gustul placut – o proprietate importanta de care trebuie sa se tina seama in formulare



## Excipientii care se recomanda in acest scop:

- zaharul
- glucoza
- manitolul
- sorbitolul
- xilitolul
- glicina

Aromatizanti – pana la maxim 3%

Prepararea se poate face prin:

- comprimare directa
- granulare umeda

Lianti

- gelatina
- metil celuloza

Lubrifianti

- amidon
- stearat de Mg

## 2. COMPRIMATE PENTRU SUPT

= sunt destinate mentinerii in gura spre a elibera treptat substanta medicamentoasa in vederea unor afectiuni locale ale mucoasei.

Continut:

- antiseptice
- astringente
- analgezice locale
- antibiotice
- anestezice locale
- decongestionante
- antihistaminice

In prepararea comprimatelor pentru supt excipientul principal este zaharul si alti excipienti cu gust dulce.

Lianti = gelatina

- se foloseste o forta de comprimare crescuta
- nu se asociaza dezagreganti

### 3. COMPRIMATE EFERVESCENTE

= comprimate complet solubile in apa, a caror dizolvare este accelerata de un amestec generator de gaz in momentul contactului cu apa.

In alegerea excipientilor sunt esentiale 2 elemente:

- absenta umiditatii
- solubilitatea totala in apa

Excipientii trebuie sa fie anhidri sau cu molecule de apa de cristalizare legate stabil.

Prepararea granulelor in vederea comprimarii se face prin procedee diferite:

- preparare separat pe cale umeda sau uscata a fractiunilor de granule acide si alcaline si amestecarea lor inainte de comprimare
- granularea amestecului cu lichide neapoase

### 3. COMPRIMATE EFERVESCENTE

Surse de acizi:

- acid citric
- acid tartric
- acid malic
- acid fumaric
- acid succinic

Surse de  $\text{CO}_3^{2-}$

- $\text{NaHCO}_3$
- $\text{Na}_2\text{CO}_3$
- $\text{KHCO}_3$
- $\text{K}_2\text{CO}_3$

In realizarea amestecului efervescent cei 2 reactanti se folosesc intr-un anumit raport:  
21 parti  $\text{NaHCO}_3$  – 16 parti acid citric anhidru

Edulcoranti:

- zaharina
- ciclamatul

Aromatizanti:

- lamaie
- sucuri de fructe

Pentru obtinerea comprimatelor efervescente matrita si ponsoanele au un diametru mai mare decat pentru comprimatele obisnuite.

Ambalarea se face:

- intre foi de aluminiu
- in recipiente inchise etans prevazute cu capsule de substante deshidratante (silicagel).

## 4. COMPRIMATE SUBLINGUALE SI BUCALE

### 4.1. Comprimate sublinguale

= sunt destinate absorbtiei substantei medicamentoase prin mucoasa bucala in circulatia sistemica evitand efectul primului pasaj hepatic.

Formularia trebuie sa asigure dezagregarea lenta pentru a usura absorbtia substantei greu solubile (de exemplu hormonii)

*Exceptie: comprimatele cu nitroglicerina care trebuie sa se dizolve si sa se absoarba in cateva minute pentru a inlatura criza de angina pectorala.*

*In cazul comprimatelor de nitroglicerina exista probleme speciale la formulare datorita faptului ca aceasta substanta medicamentoasa este un lichid volatil iar continutul in substanta medicamentoasa pe comprimat este foarte mic (0.15 – 0.60mg). Din aceasta cauza continutul in nitroglicerina / comprimat poate sa scada semnificativ prin:*

- *evaporare*
- *migrare de la o tableta la alta in interiorul ambalajului*
- *absorbtie pe materialul ambalajului*
- *descompunere chimica*

*O stabilizare prin formulare se poate face adsorbind nitroglicerina pe celuloza microcristalina si adaugand stabilizant polietilenglicol.*

## 4.2. Comprimate bucale

In comprimatele bucale:

- metiltestosteron
- propionat de testosteron

## 4.3. Pastile medicinale

= forme farmaceutice solide elastice care se dizolva lent in gura cedand treptat substanta activa incorporata.

Amestecul actioneaza la nivelul cavitatii bucale sau a cailor respiratorii superioare.

Masa = 2-4g

Excipienti:

- masa gelatinoasa
- amestec de glicerogel de gelatina
- amestec de mucilag de amidon
- amestec tragacanta

In gelul fluidificat la cald se incorporeaza substante active

Masa obtinuta se toarna in forme

Exemplu: Gum drops

## 5. COMPRIMATE VAGINALE

= comprimate care se aplica intravaginal in scopul tratarii unor afectiuni ginecologice locale.

Pentru tratament local se administreaza:

- antiseptice
- antimicotice
- antitricomonazice
- hormoni

Forma comprimatelor este diferita de a comprimatelor de uz oral.

Excipientii se aleg in scopul unei desfaceri obisnuite sau prin efervescenta cu producere de spuma. Se asociaza lactoza care constituie mediul nutritiv pentru bacilul Doderline care prin formarea acidului lactic contribuie la realizarea unui pH fiziologic intre 4 - 4,5.

Dezagregant – amidonul.

Amestecului efervescent i se adauga agenti tensioactivi si uneori peroxid de Mg pentru producerea de spuma si oxigen care asigura o dispersare a substantelor medicamentoase in toate pliurile cavitatii genitale.

Dezagregarea trebuie sa se faca usor tinand seama de faptul ca lichidul mucoasei vaginale este foarte redus cantitativ.

# OPERATIA DE COMPRIMARE MASINI DE COMPRIMAT

## 1. Partile principale ale unei masini de comprimat sunt:

- matrita
- ponsoane
- palnia de alimentare

In general exista 2 tipuri de masini:

- masini rotative de comprimat
- masini cu excentric

### ***Matrita***

= spatiul in care pulberile / granulele se comprima

- se confectioneaza din otel rezistent
- are forma cilindrica
- diametrul potrivit diametrului comprimatelor



## ***Ponsoanele***

= sunt alcatuite din 2 bucati: inferioara si superioara

- pot efectua o miscare pe verticala de sus in jos
- intre ele se efectueaza comprimarea
- sunt confectionate din otel
- suprafata lor poate fi plana sau usor concava si e prevazuta cu inscriptii

Ponsonul inferior se deplaseaza doar in interiorul matritei. Pozitia sa inferioara determina volumul matritei care va determina greutatea comprimatului. Pozitia sa superioara atinge marginea superioara a matritei.

Ponsonul superior coboara si patrunde in matrita efectuand comprimarea dupa care se ridica.

## ***Palnia de alimentare***

= contine materialul de comprimat si prin deplasare pe placa matritei umple matrita si totodata cu partea sa anterioara (sabot sau papuc) impinge comprimatul format la presarea pe un plan inclinat.

## **2. Reglarea masinii de comprimat**

Inainte de inceperea comprimarii trebuie avute in vedere 3 aspecte:

- reglarea pozitiei de nivel a ponsonului inferior care presupune ajustarea pozitiei superioare a ponsonului inferior astfel incat sa atinga marginea superioara a matritei
- punerea la punct a greutatii comprimatelor se face prin reglarea pozitiei inferioare a ponsonului inferior astfel incat sa intre tot materialul corespunzator unei anumite greutati
- punerea la punct a rezistentei mecanice a comprimatului care se face prin reglarea pozitiei ponsonului superior.
  
- Daca presiunea e prea mica – rezulta comprimate sfaramicioase
- Daca presiunea e prea mare – rezulta comprimate tari care nu se dezagrega

## **3. Fazele comprimarii**

### ***a. umplerea matritei***

- ponsonul superior e in pozitia cea mai ridicata
- ponsonul inferior e in pozitia cea mai de jos
- spatiul matritei e umplut cu material prin alunecarea palniei; eliminarea excesului se face cand palnia se retrage

### ***b. comprimarea propriu-zisa***

- ponsonul inferior in aceeași pozitie inferioara
- ponsonul superior coboara si efectueaza comprimarea

### ***c. expulzarea comprimatelor***

- are loc ridicarea concomitenta a ponsoanelor
- ponsonul inferior aduce comprimatul la nivelul placii matritei
- comprimatul este indepartat de catre papucul palniei

## COMPRIMATE ACOPERITE

*= forme farmaceutice solide orale dozate alcatuite dintr-un sambure medicamentos (un comprimat obisnuit) acoperit cu un strat continuu de zahar sau un film polimeric.*

Procedee prin care se face acoperirea:

1. acoperirea cu zahar (drajefierea)
2. acoperirea cu film
3. acoperirea prin comprimare

Avantaje ale acoperirii:

- posibilitatea modificarii locului de cedare
- evitarea iritarii gastrice
- evitarea degradarii la pH acid
- asigurarea cedarii cu viteza controlata
- modificarea si mascarea gustului si mirosului neplacute
- evitarea unor incompatibilitati intre substante
- aspect mai placut

Dezavantaje ale acoperirii:

- costuri de productie mult mai mari
- nevoie de tehnologie complexa
- pot sa apara probleme la dezagregare sau cedarea substantei active

## 1. ACOPERIREA CU ZAHAR (DRAJEFIEREA)

*= consta in aplicarea unor straturi de acoperire pe samburi care se rostogolesc intr-o toba de acoperire prin adaugare succesiva a unor portiuni dintr-o solutie sau suspensie care contine zahar, urmata de indepartarea solventului prin uscare. Astfel, greutatea samburelui se poate dubla.*

Etape ale procesului de acoperire:

- izolarea samburelui medicamentos
  - aplicarea stratului de acoperire intermediar
  - invelirea cu sirop
  - finisarea si polisarea
- 
- Comprimatul se izoleaza cu 1-2 straturi de polimer, introdus sub forma unei solutii alcoolice cu scopul de a impiedica patrunderea apei in sambure.
  - Stratul intermediar trebuie sa asigure o legatura buna intre stratul izolator si stratul principal de acoperire.

- Se foloseste o solutie calda de sirop care contine guma arabica sau gelatina. Se distribuie uniform peste comprimate si se usuca pana devin lipicioase, cand se adauga pulberea de acoperire intermediara (caolin, talc, amidon).
- Se usuca pana la intarire
- Operatia se repeta de 3-4 ori.

Acoperirea cu stratul principal de zahar consta din 3 etape:

- ingrosarea
- aplicarea stratului vascos
- aplicarea siropului diluat

**Ingrosarea** – se aplica un sirop in care se introduc si pulberi utilizate in stratul intermediar.

**Aplicarea stratului vascos** – dupa uscare se adauga un sirop concentrat de zahar in straturi succesive, uscand dupa fiecare adaugare pana se realizeaza greutatea necesara.

**Aplicarea siropului diluat** – in faza finala se adauga cateva straturi de sirop diluat fara a usca complet inaintea stratului care urmeaza. Daca se prepara drajeuri colorate, colorantul se introduce in aceasta faza.

In faza de polisare samburii acoperiti se transfera intr-o toba de lustruire care este tapetata cu ceara de albine sau ceara de Carnauba.

## 2. ACOPERIREA CU FILM

= alternativa moderna a acoperirii cu zahar, mai simpla si mai rapida.

- cresterea in greutate a comprimatului este de numai 2 – 5%
- polimerii folositi sunt solubili in solventi neaposi evitandu-se umiditatea
- filmul de acoperire este rezistent si nu crapa
- substantele formatoare de film sunt mai ales polimeri care in functie de pH sunt gastrosolubile sau enterosolubile

exemple de substante gastrosolubile:

- hidroxipropilmetilceluloza
- metilceluloza
- polivinilpirolidona

exemple de substante enterosolubile:

- acetofalatat de celuloza
- polimeri ai acidului metacrilic

Solventii utilizati la prepararea amestecului de acoperire sunt:

- apa
- alcool etilic
- alcool izopropilic

### 3. ACOPERIREA PRIN COMPRIMARE

Acest procedeu implica transferul unor comprimate intr-o matrita mai mare in care exista un material de acoperire (pulbere sau granulat) dupa care se adauga acelasi material si deasupra samburelui si se efectueaza comprimarea.

#### **COMPRIMATE CU ELIBERARE PRELUNGITA**

Preparatele cu actiune prelungita asigura o cedare lenta a substantei medicamentoase in decursul unei perioade de mai multe ore / zile sau saptamani. Astfel, se reduce numarul de administrari si creste eficienta terapeutica prin mentinerea nivelurilor plasmatice in limitele concentratiei eficiente.

**Exista 3 tipuri de astfel de comprimate:**

- **forme cu actiune prelungita** = asigura o crestere a duratei de actiune prin reducerea vitezei de absorbtie a substantei medicamentoase
- **forme cu actiune sustinuta** = contin o doza cu cedare imediata care realizeaza rapid nivelul medicamentos dorit si o doza de intretinere care este o doza cu actiune prelungita
- **forme cu actiune repetata** = elibereaza doua sau mai multe doze succesive (de exemplu in stomac si in intestin)