

## 2. SOLUȚII

### 2.1. Aspecte generale

Soluțiile medicamentoase sunt preparate farmaceutice lichide care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau un amestec de solvenți ; sunt destinate administrării interne sau externe (FR X). Din punct de vedere fizico-chimic sunt sisteme disperse omogene, în care substanțele sunt dispersate molecular.

În funcție de solvent, soluțiile medicamentoase se clasifică în :

- soluții apoase : soluții medicamentoase de uz intern, ape aromatice, siropuri, limonade
- soluții alcoolice
- soluții uleioase
- soluții medicamentoase în amestecuri de solvenți

După modul de preparare, se clasifică în :

- soluții obținute prin dizolvare
- soluții obținute prin extracție (soluții extractive apoase, tincturi și extracte)

După modul de administrare, se clasifică în :

- soluții de uz intern
- soluții de extern
- soluții parenterale

Ca și tehnica generală de preparare, soluțiile se obțin prin dizolvarea substanțelor active în solventul prevăzut și completare la masa specificată. Este permisă adăugarea de substanțe auxiliare, fie în scopul realizării concentrației dorite de substanța medicamentoasă, al asigurării stabilității fizico-chimice și microbiologice sau al îmbunătățirii caracteristicilor organoleptice.

Farmacopeea Română înscrie o monografie mai largă de generalități, care cuprinde atât soluțiile, cât și suspensiile și emulsiile, sub titulatura de "Preparate lichide pentru uz oral" (*Preparationes liquidae perorales*). De menționat prevederea obligatorie a farmacopeei de a înscrie pe eticheta preparatului denumirea conservantului antimicrobian utilizat, cât și, în cazul soluțiilor care se administrează în picături, a numărului de picături care corespund unui mililitru sau miligram de preparat. De asemenea, este înscrisă o monografie de "Preparate lichide pentru aplicații cutanate" (*Preparationes liquidae ad usum dermicum*), în care se încadrează șampoanele și spumele dermice. Alte forme farmaceutice care se pot prezenta și sub forma de soluții prezintă monografiile de generalități în farmacopee, ca de exemplu: *Nazalia*, *Ophthalmica*, *Auricularia*, *Parenteralia*, *Rectalia*, *Preparationes bucales*. Soluțiile obținute prin extracția produselor vegetale cu apă, respectiv alcool, sunt caracterizate în monografia de generalități *Extracta (Extracte)*.

Edițiile mai vechi ale Farmacopeei oficializează o monografie de generalități referitoare la soluții : *Solutiones*.

### 2.2. Obiective la prepararea soluțiilor

Prin modul de formulare și preparare al soluțiilor medicamentoase apoase se urmărește atingerea unei serii de obiective :

#### 2.2.1. Asigurarea concentrației dorite a substanței medicamentoase

Valoarea solubilității substanței medicamentoase poate fi cunoscută din literatură ; dacă aceasta este mai mică decât concentrația dorită, se alege un procedeu de creștere a solubilității :

- utilizarea unui complex ușor solubil al substanței medicamentoase ;
- utilizarea de cosolvenți, fie prin stabilirea cerinței dielectrice a substanței medicamentoase, fie prin determinarea empirică a compoziției optime a sistemului de solvenți ;

- solubilizare micelara, in cazul in care concentratia de agent tensioactiv necesara pentru cresterea solubilitatii nu excede o valoare de 5%, datorita gustului amar conferit preparatelor;
- hidrotropie

Aceste metode sunt prezentate, cu exemplificari, intr-unul dintre capitolele ce urmeaza.

### 2.2.2. Asigurarea stabilitatii fizico-chimice a substantei medicamentoase

Din literatura se poate preciza natura și cinetica de degradare a substantelor susceptibile de a suferi reactii de degradare. De exemplu, in cazul hidrolizei se iau masuri de evitare prin ajustarea pH-ului (utilizarea de sisteme tampon), prin inlocuirea partiala sau totala a solventului apos cu solventi mai putin polari (cosolventi), etc. Oxidarea se poate evita prin asigurarea unui pH de stabilitate, prin barbotarea unui gaz inert, prin utilizarea de antioxidanti, de agenti chelatanti, etc. Cei mai folositi antioxidanti in solutiile apoase sunt sarurile sodice ale metabisulfidului, sulfidului și bisulfidului in concentratii de 0,05-0,5% (neomicina, penicilina, alcaloizi, salicilati, steroizi). Agentii chelatanti și sechestranti se folosesc la complexarea urmelor de metale ce actioneaza catalitic in procesele de oxidare. EDTA disodic in concentratie de 0,01-0,05% este cel mai des folosit ca sechestrant al celor mai obisnuiti ioni metalici.

### 2.2.3. Evitarea contaminarii cu microorganisme

In formele farmaceutice lichide este posibila dezvoltarea microorganismelor, ceea ce reprezinta un factor pentru reducerea stabilitatii medicamentului, cat și un risc pentru sanatatea celui care foloseste medicamentul. Din acest motiv, solutiile medicamentoase trebuie conservate cu un agent bacteriostatic sau, preferabil, bactericid. Unii dintre cei mai folositi conservanti sunt redati in Tabelul nr. 4.

Cei mai obisnuiti conservanti sunt esterii metilic și propilic ai acidului p-hidroxi-benzoic in raport de 10 : 1 sau 3 : 1, in concentratie totala de 0,1-0,2% (*Solutio conservans* FR IX). Ei sunt eficienti intr-un domeniu de pH intre 1-11, desi activitatea lor scade la pH > 9. Activitatea lor e bacteriostatica. Solubilitatea lor in apa este mica. Practic, se dizolva in apa fierbinte sau solventi semipolari (alcool, propilenglicol) peste care se adauga apa. Activitatea antimicrobiana a parabenilor scade in prezenta tensioactivilor (Tween 80).

Acidul benzoic și sarea sa sodica se folosesc la pH < 5 (doar forma neionizata penetreaza prin membrana lipidica microbiana).

Alcoolul in conc. > 20% este eficient ; la siropuri se poate adauga 5-10%, intrucat la racirea siropului dupa preparare, condensarea vaporilor dilueaza siropul la suprafata iar prezenta alcoolului impiedica dezvoltarea microorganismelor.

### 2.2.4. Asigurarea unor caracteristici organoleptice convenabile

Imbunatatirea caracteristicilor organoleptice ale solutiilor de uz intern se realizeaza prin selectionarea unor edulcoranti, aromatizanti, coloranti adecvati.

Sistemele de edulcoranti frecvent utilizate sunt :

- zaharoza sau sorbitolul cu sau fara adaus de edulcoranti sintetici și
- amestecuri de edulcoranti naturali cu sau fara adaus de edulcoranti artificiali

Puterea lor de indulcire exprimata in echivalenti de zaharoza este prezentata in Tabelul nr. 5. S-a constatat ca efectul edulcorant cel mai placut se realizeaza prin combinarea zaharului natural cu sorbitol și eventuala potentare a gustului dulce cu edulcoranti sintetici. Edulcorantii sintetici cei mai obisnuiti sunt zaharina sodica și calcica, ciclamatul de sodiu și de calciu, acidul ciclamic, aspartamul. Aspartamul se caracterizeaza prin inocuitate, o mare putere de indulcire și lipsa senzatiei de amareala care urmeaza gustului dulce in cazul zaharinei, de exemplu.

Gustul unor solutii, in special al celor sarate și amare, devine mai acceptabil prin acidulare. Se foloseste acidul citric 0,25-1%, care micsoreaza gustul sarat al electrolitilor și

potenteaza aromele unor fructe. Uneori, adaugarea de clorura de sodiu in concentratie de 0,25-0,5% in solutiile foarte dulci contribuie la imbunatatirea gustului acestora. Acest efect de crestere a concentratiei saline este de evitat la solutiile hidroalcoolice (salefiere).

Aromatizarea contribuie la imbunatatirea celor 4 senzatii gustative de baza : sarat, dulce, amar, acru. In general, o eficienta mai mare se obtine cu ajutorul unor combinatii de aromatizanti (Tabelul nr. 6). Astfel, gustul sarat este corectat de aromatizante citrice la care se adauga 0,25-1% acid citric, caise, vanilie. Gustul acru este imbunatatit de adaus de aromatizante citrice. Gustul amar este mascat de ciocolata, unele citrice și menta (menta este insa contraindicata pentru gustul sarat, pe care il accentueaza).

Se utilizeaza fie aromatizanti naturali (siropuri de fructe, uleiuri volatile), fie aromatizanti sintetici (de exemplu, anisat de etil pentru esenta de anason sau amid hidroxiugenol pentru esenta de cuisoare).

**Tabelul nr. 4 :** Conservanti utilizati la prepararea solutiilor medicamentoase

CATEGORIA	CONCENTRATIA UZUALA (%)	UTILIZARE
<b>ACIZI</b>		
Fenol	0,2-0,5	Solutii injectabile ; preparate dermice
Clorocrezol	0,05-0,1	- "-
o-fenil fenol	0,005-0,01	- "-
Esteri alchilici ai acidului para-hidroxi benzoic	0,001-0,2	Solutii injectabile ; solutii de uz intern ; preparate dermice
Acid benzoic și saruri	0,1-0,3	Solutii de uz intern ; preparate dermice ; solutii injectabile
Acid boric și saruri	0,5-1	Solutii de uz extern
Acid sorbic și saruri	0,05-0,2	Solutii de uz intern ; preparate dermice
<b>NEUTRI</b>		
Clorbutanol	0,5	Colire, erine, solutii injectabile, preparate dermice
Alcool benzilic	1	Solutii injectabile
Alcool beta-fenil etilic	0,2-1	Solutii injectabile
<b>MERCURICI</b>		
Tiomersal	0,001-0,1	Colire, solutii injectabile
Borat, nitrat, acetat fenilmercuric	0,002-0,005	Erine, colire
<b>SARURI CUATERNARE DE AMONIU</b>		
Clorura de benzalconiu	0,004-0,002	Colire, erine
Clorura de cetilpiridiniu	0,01-0,02	Colire, erine

In scopul ameliorarii gustului se pot utiliza și agenti de crestere a vascozitatii (coloizi hidrofili macromoleculari, precum metilceluloza, carboximetilceluloza sodica, alginati, etc).

**Colorantii** au multiple roluri : imbunatatirea aspectului, cresterea acceptabilitatii (mai ales la copii), rol de avertizare (colorarea solutiilor de uz extern in albastru sau violet). In general sunt alesi complementar cu aroma preparatului (de exemplu, culoare rosie și aroma de zmeura). Se utilizeaza in concentratii mici , de 0,001 - 0,01%. In Tabelul nr. 7 sunt prezentate cateva exemple de coloranti.

**Tabelul nr. 5 :** Puterea de îndulcire a unor edulcoranți exprimată în echivalenți zaharoza

Edulcorant	Echivalent zaharoza
Sorbitol	0,5
Sorbitol soluție 70%	0,5
Sirop simplu	0,9
Zaharoza	1
Ciclamat	30
Acid ciclamic	30
Ciclamat : zaharina (10:1)	60
Aspartam	180
Zaharina	300

**Tabelul nr. 6 :** Selecționarea aromatizanților pentru corectarea gustului unor soluții de uz intern

Senzatia de gust	Aromatizant recomandat
Sarat	caise, pere, artar, vanilie
Amar	cirese, ciocolata, menta, anason
Dulce	fructe (citrice), vanilie
Acru	citrice, lemn dulce, zmeura

**Tabelul nr. 7 :** Exemple de coloranți admisi la prepararea formelor farmaceutice

Culoare	Denumire
ROSU	amarant eritrozina
ALBASTRU	alabastru patentat V indigotina
GALBEN	tartrazina galben de chinolina
PORTOCALIU	orange S
VERDE	clorofile verde acid brilliant BS
NEGRU	negru brilliant BN carbune vegetal

### 2.2.5. Asigurarea limpidității

Asigurarea purității mecanice se realizează prin filtrarea soluției printr-o metodă adecvată (vezi cap. 1.2.3. Filtrarea).

### 2.3. Controlul calității soluțiilor

**Aspect :** Se prezintă ca lichide limpezi, cu mirosul, culoarea și gustul caracteristice componentelor.

**pH-ul** soluțiilor apoase se determină potențiometric.

**Masa totală pe recipient :** vezi cap. 1.2.3. Filtrarea

**Dozare :** Conținutul în substanță activă poate să prezinte față de valoarea declarată, dacă nu se prevede altfel, abaterile procentuale prevăzute în Tabelul nr. 8 :

Utilizând cele trei formule de calcul a dozelor, după greutate, suprafața corporală sau vârsta, rezultatele obținute sunt diferite pentru același copil. Diferențele sunt cu atât mai semnificative cu cât copilul este mai mic. Se pune în mod firesc întrebarea : care dintre aceste metode este cea mai apropiată de adevăr? Majoritatea specialiștilor optează pentru calcularea dozelor după criteriul greutății sau suprafeței corporale, renunțând la cel al vârstei. Procentele mai mari oferite de primele două metode copilului mic, reflectă mai bine nevoile copilului bazate pe un metabolism bazal mult mai intens.

Toate metodele menționate prezintă dezavantajul că privesc organismul copilului ca pe o fracțiune din organismul adultului, fără a lua în considerare că organismul copilului se caracterizează prin particularități metabolice diferite de cele ale adultului și printr-o reactivitate diferită. În calculul dozelor maxime admise la copii, ar trebui avute în vedere două aspecte : metabolismul mult mai intens al copilului față de cel al adultului și toleranța diferită pentru anumite grupe de medicamente. Prezentăm în acest sens câteva recomandări de calcul :

- pentru substanțele la care toleranța copiilor este scăzută (opioace și derivați), dozele se vor calcula după principiul vârstei. Fracțiunile obținute în acest caz din doza adultului sunt mai mici.

- pentru substanțele la care toleranța copiilor este aceeași cu a adulților sau nu este încă cunoscută cu exactitate (citostatice, alcaloizi, analgezice, antipiretice), dozele se calculează pe principiul greutății.

- pentru medicamentele la care toleranța este foarte bună (antibiotice, sulfamide, hormoni tiroidieni, glicozide cardiotonice), dozele se vor calcula pe principiul suprafeței corporale. Copiii tolerează de asemenea foarte bine o serie de substanțe cu acțiune asupra sistemului nervos central (barbiturice) sau asupra sistemului nervos vegetativ (simptomimetice, parasimpatomimetice, parasimpatolitice).

O atenție deosebită trebuie acordată nou-născutului, datorită slabei dezvoltări a unor organe și sisteme de organe. În primele 3 luni de viață se vor evita : cafeina, cloramfenicolul, codeina, fenacetina, streptomina, opioacele, vitamina K, acidul nicotinic, mentolul, etc

În concordanță cu cele menționate mai sus, se poate recomanda folosirea unor factori de corecție care să ia în considerare toleranța copilului la diverse grupe de medicamente, în funcție de vârstă.

Răspundeți...

- Care sunt cei mai utilizați solvenți ?
- Ce substanțe auxiliare se pot folosi la prepararea soluțiilor ?
- Dați exemple de tipizate - soluții uleioase.

## 2.5. Exemple de soluții oficinale

### 2.5.1. Soluții ale unor substanțe ionizabile

#### 2.5.1.1. Soluții obținute prin dizolvarea substanței medicamentoase în limita de solubilitate

##### Acidum aceticum dilutum FR X

Acidul acetic diluat conține 28-32% acid acetic.

FR X prevede că atunci când se prescrie acid acetic fără altă indicație, se va folosi Acidum aceticum dilutum.

**Preparare.** Se prepară prin diluarea acidului acetic cu concentrația minimă de 96% (Acidum aceticum, Separandum), utilizând regula patratului sau următorul raționament :

100 g acid acetic diluat contin.....	30 g acid acetic
100 g acid acetic concentrat contin.....	96 g acid acetic
x.....	30 g acid acetic

$$x = 31,25 \text{ g acid acetic concentrat}$$

Calcularea dozelor pentru copii în funcție de dozele pentru adulți prezentate în farmacopee se bazează pe formule în care pot fi incluși mai mulți factori : **varsta, greutatea, suprafața corporală**. În general, aceste formule au un caracter orientativ și nu se pot aplica la nou-născuți și sugari, ci doar după vârsta de 1 an.

FR X înscrie **formula lui Clark**, care poate fi folosită la **copiii peste 2 ani** :

$$d = \frac{G}{70} D \cdot F$$

unde :  
 d = doza terapeutică pentru copil ;  
 D = doza terapeutică pentru adult ;  
 G = masa corporală a copilului (în kilograme) ;  
 F = factor de corecție a masei corporale.

F	Masa corporală (în kilograme)
2	10-16
1,5	sub 36
1,25	sub 56

O altă formulă este cea care ia în considerare **raportul dintre suprafața și masa corporală a copilului și a adultului (FRX)**:

$$d = D \cdot \frac{s}{1,73} \cdot \frac{70}{m}$$

unde :  
 d = doza terapeutică pe kilogram masa corporală la copil  
 D = doza terapeutică pe kilogram masa corporală la adult  
 s = suprafața corporală la copil (în metri patrati)  
 m = masa corporală la copil (în kilograme)  
 1,73 = suprafața corporală la adult (în metri patrati)  
 70 = masa corporală la adult (în kilograme)

La calcularea dozelor maxime pentru copii în scopul verificării dozelor prescrise de către medic, formula de mai sus poate fi simplificată întrucât verificarea se face pentru un copil și nu per kg greutate corporală:

$$d = D \cdot \frac{s}{1,73}$$

unde d și D reprezintă doza maximă pentru copil și respectiv doza maximă pentru adult.

Suprafața corporală a copilului se determină cu ajutorul unor formule, tabele sau nomograme în care sunt înscrise înălțimea și masa corporală a copilului (vezi Anexa III).

O altă metodă, care nu este menționată în farmacopee, este bazată exclusiv pe vârsta copilului:

a) pentru copii peste 2 ani : **formula lui Young** (oficială în FR IX și FR VIII)

$$d = D \cdot \frac{n}{n + 12}$$

unde n = vârsta copilului în ani

b) pentru copii sub 2 ani : **formula lui Fried**

$$d = D \cdot \frac{\text{vârsta în luni}}{150}$$

În ambele cazuri d și D reprezintă dozele terapeutice maxime pentru copil și, respectiv, adult.

Deci pentru obtinerea a 100 g acid acetic diluat, 32,25 g acid acetic concentrat se dilueaza cu apa la 100 g. Verificarea concentratiei se poate face prin determinarea densitatii.

**Descriere.** Lichid limpede, incolor, cu miros intepator, caracteristic, cu reactie acida.

**Conservare.** In recipiente bine inchise.

Prin aceeasi tehnica de diluare se obtin și urmatoarele solutii oficinale :

- Acidul hydrochloricum dilutum (10%, FR X)
- Acidum phosphoricum dilutum (10%, FR X)
- Solutio ammonii hydroxydi diluta (10%, FR IX)

Aceste solutii nu se elibereaza ca atare, ci intra in compozitia unor preparate magistrale sau oficinale de uz intern sau de uz extern.

- Folosind regula patratului, calculati cantitatile de apa și acid/baza necesare pentru prepararea a 100 g de solutie a) de acid clorhidric diluat ; b) de acid fosforic diluat ; c) de hidroxid de amoniu diluat.
- Ce alte exemple (2) de solutii oficinale continand substante medicamentoase ionizabile dizolvate in limita de solubilitate puteti da ?

### Solutio calcii chloridi 50% (FR X)

Preparare

Calcii chloridum	50,00 g
Aqua q.s. ad	100,00 g

Clorura de calciu se dizolva in 40 g apa, se completeaza cu apa la 100 g și se filtreaza.

**Descriere.** Solutie limpede, incolora, fara miros, cu gust sarat-amarui

Identificare : cf. FR X

Dozare : cf. FR X

**Densitate relativa** : 1,2290-1,2390

**Observatii.** Clorura de calciu cristalizata cu 6 molecule de apa este delicvescenta ; peste 30°C se dizolva in propria apa de cristalizare. Intrucat manipularea sa nu se poate realiza sub aceasta forma, se recomanda transformarea unui flacon de conditionare original inca de la deschidere intr-o solutie de concentratie cunoscuta. Concentratia de 50% simplifica calculele de dilutie, folosindu-se in cantitate dubla fata de cantitatea de clorura de calciu prescrisa.

Deoarece este posibil ca clorura de calciu sa fi absorbit deja o cantitate de apa inca de la ambalare, nu se adauga de la inceput o cantitate egala de apa ci numai aproximativ 40% din totalul solutiei. In etapa urmatoare, se determina densitatea solutiei și daca nu se incadreaza in limitele FR X, se determina prin calcul cantitatea de apa care mai trebuie adaugata, conform relatiei de diluare la densitate prezentata in capitolul I.

Determinarea densitatii solutiei initiale se realizeaza cu ajutorul densimetrului, la temperatura la care este calibrat.

Solutia se completeaza cu masa de apa gasita prin calcul și se determina din nou densitatea. Utilizand aceasta formula, și alte solutii pot fi aduse la densitatea (concentratia) corespunzatoare : acetat de amoniu, acetotartrat de aluminiu.

**Intrebuintari.** Clorura de calciu este hemostatica, antialergica și remineralizanta. Intra in compozitia unor preparate farmaceutice de uz intern ; datorita gustului neplacut sarat-amar și arzator, se asociaza cu corectori de gust și aromatizanti, de preferinta citrice.

Si alte substante higroscopice se pot conserva și utiliza sub forma solutiilor stoc, precum : bromura de calciu, bromura de sodiu, clorura de zinc, etc.

- Ce specialitate de uz intern continand clorura de calciu cunoasteti ?
- Ce produse tipizate care contin calciu, și sub ce forma, cunoasteti ?

**Solutio epinephrini (FR X)**

Sol. de epinefrina 0,1% este o soluție de de epinefrina într-un amestec de apă și acid clorhidric 1 mol/l, cu pH-ul ajustat la 3,0-4,0; conține stabilizanti potriviți.

**Descriere.** Soluție limpede și incoloră; O eventuală colorație nu trebuie să fie mai intensă decât colorația unei soluții-etalon preparate din 0,30 ml cobalt-E.c., 0,50 ml fer-E.c. și apă la 5 ml.

Identificare : cf. FR X

Dozare : cf. FR X

pH = 3,0-4,0

**Conservare.** Ferit de lumină.

Un exemplu de formulare este cea înscrisă de FR IX :

Epinephrinum	0,1 g
Natrium chloridum	0,8 g
Acidum hydrochloricum N	1 ml
Natrium pyrosulfis	0,08 g
Chlorobutanolum	0,5 g
Aqua q.s. ad	100 g

Epinefrina se dizolvă într-un amestec de 1 ml acid clorhidric și 10 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă clorura de sodiu, piro-sulfitul de sodiu și clorobutanolul dizolvate în 80 ml de apă; se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

**Comentariu.** Epinefrina bază are o solubilitate mică în apă (1 : 3500); solubilitatea ei crește sub forma sării cu acid clorhidric. Acidul realizează în același timp și un pH de 3-4 foarte favorabil stabilității fizico-chimice a adrenalinei, care în mediu neutru sau alcalin se oxidează rapid la adrenocrom, substanța cu alta acțiune farmacodinamică, colorată în roșu-brun. Adrenocromul se poate descompune în continuare în derivați indolici, până la negru de adrenalina (Fig. nr. 1). O altă cale de descompunere a moleculei o constituie racemizarea, descompunere accentuată de un pH alcalin și de lumină (forma dextrogiră este de 15-20 ori mai puțin activă).

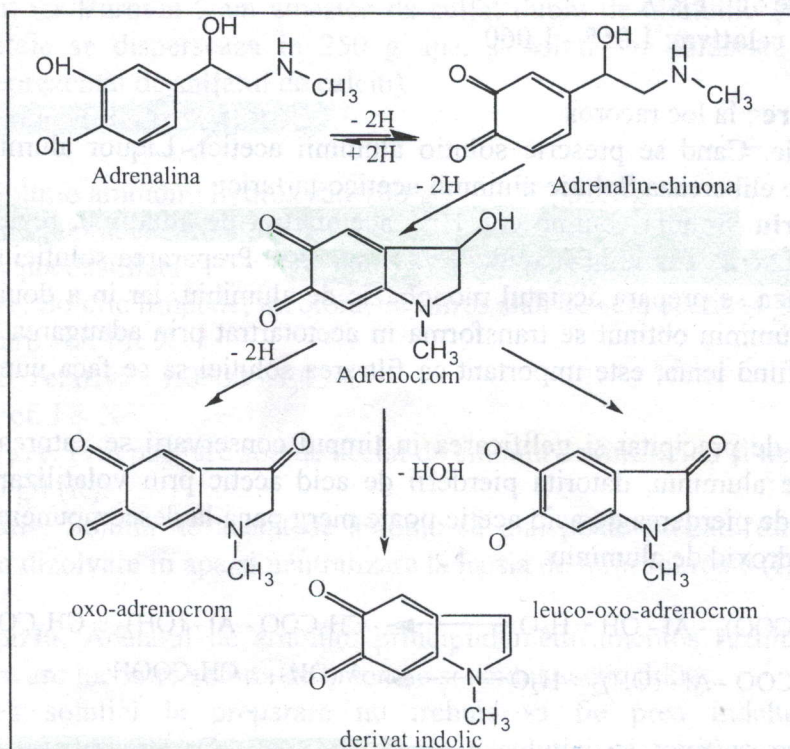


Fig. nr. 1 : Degradarea adrenalinei



Pentru a împiedica oxidarea, se adauga pirosulfid de sodiu iar apa distilata se dezaereaza prin fierbere. Se recomanda și adaugarea de EDTA pentru actiunea sa complexanta a metalelor grele. Clorbutanolul are rol bacteriostatic ; adrenalina este sensibila la actiunea enzimelor produse de microorganisme. Clorura de sodiu este izotonizant.

**Intrebuintari.** Solutia de adrenalina se foloseste aproape exclusiv in aplicatii locale ca vasoconstrictor sub forma de picaturi ; ca aerosoli, supozitoare sau tampoane in diferite hemoragii ; in hiperemii (conjunctivite, hipersecretii naso-faringiene) ; in asociere cu anestezice intensifica actiunea acestora, inhiband prin vasoconstrictie difuziunea in profunzime a anestezicului.

### 2.5.1.2. Solutii obtinute prin reactia chimica intre componente

#### Solutio aluminii acetico-tartarici (FR X)

Sinonim :solutie Burow

Preparare

Aluminii sulfas	30,0 g
Acidum aceticum dilutum	36,5 g
Calcii carbonas	13,5 g
Aqua dest.	q.s.
Acidum tartaricum	q.s.

Sulfatul de aluminiu se dizolva in 100 g de apa și se filtreaza prin hartie de filtru cu porii fini. In solutia filtrata se adauga acid acetic diluat și carbonat de calciu dispersat in 20 g de apa, adaugat treptat și sub agitare continua. Se lasa in repaus timp de cel puțin 24 h la temperatura camerei, agitand pana la incetarea degajarii dioxidului de carbon. Se filtreaza și la fiecare 100 g solutie se adauga 3,5 g acid tartric.

**Descriere.** Solutie limpede, incolora, cu miros slab de acid acetic, cu gust acru, astringent.

O eventuala coloratie nu trebuie sa fie mai intensa decat coloratia unei solutii-etalon preparate din 0,05 ml cobalt-E.c., 0,20 ml fer-E.c. și apa la 10 ml.

Identificare : cf. FR X

**Densitate relativa :** 1,055 - 1,060

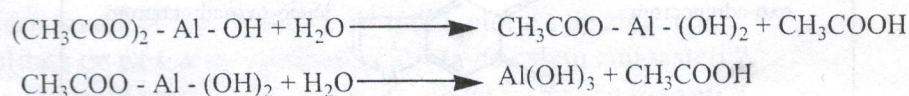
**pH =** 3-4

**Conservare :** la loc racoros

**Observatie.** Cand se prescrie solutio aluminii acetici, Liqueur aluminii acetici sau Liqueur Burowi se elibereaza Solutio aluminii acetico-tartarici.

**Comentariu.** Solutia contine cca 10% acetotartrat de aluminiu, rezultat din reactie dintre acetatul bazic de aluminiu și acidul tartric adaugat. Prepararea solutiei se face in doua faze. In prima faza se prepara acetatul monobazic de aluminiu, iar in a doua faza, acetatul monobazic de aluminiu obtinut se transforma in acetotartrat prin adaugarea de acid tartric. Aceasta reactie fiind lenta, este important ca filtrarea solutiei sa se faca numai dupa 24 de ore, cel puțin.

Formarea de precipitat și gelificarea in timpul conservarii se datoreaza formarii de acetat dibazic de aluminiu, datorita pierderii de acid acetic prin volatilizare. Procesul de hidroliza urmat de pierderea de acid acetic poate merg pana la descompunerea totala a sarii, cu formare de hidroxid de aluminiu.



Acidul tartric, formand un complex cu acetatul monobazic de aluminiu, impiedica hidroliza aluminiului. Cantitatea de 3,5 g de acid tartric folosita este in exces fata de

cantitatea teoretică necesară. **Excesul** de acid tartric are rolul de a crea un **mediu acid** care să **impiedice gelificarea soluției**; aceasta gelificare ar fi posibilă datorită unui eventual exces de **sulfat de aluminiu**, care se explică prin aceea că substanța cristalizată cu 18 molecule de apă este eflorescentă. Totodată, este posibil ca **acidul acetic să se volatilizeze**. Pentru a preveni aceste fenomene este recomandabil ca din cantitatea totală de 3,5 g de acid tartric, să se adauge cca 2 g inițial, la amestecul nefiltrat, iar restul după o zi, în soluția filtrată. Acidul tartric se adaugă amestecului nefiltrat la cca 5-6 ore după adăugarea acidului acetic, timp în care reacțiile chimice între componente s-au desfășurat în bună parte (Fig. nr. 2).

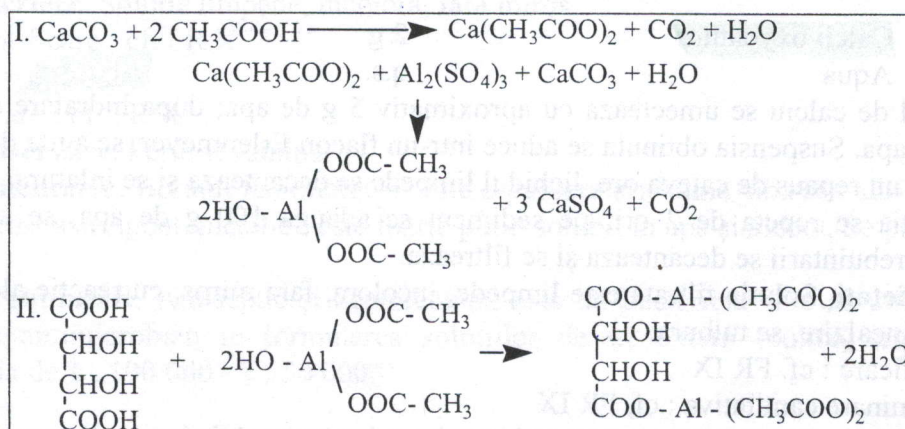


Fig. nr. 2 : Obținerea acetotartratului de aluminiu

**Intrebuintari.** Extern, ca antiseptic, astringent și decongestionant sub formă de comprese, lavaje sau gargarisme, în soluții diluate în proporție de 0,10-3 %; intra în compoziția unor unguente.

Acțiunea antiseptică și decongestionantă se explică prin precipitare cu albumina tesuturilor.

Soluția de acetotartrat de aluminiu se poate prepara *ex temporae* de către pacient utilizând granulele Burovin 1 și 2 conditionate de industrie. Granulele Burovin 1 conțin acetat de calciu, iar Burovin 2 un amestec de sulfat dublu de aluminiu și amoniu și acid tartric. Granulele se dispersează în 250 g apă, și soluția se folosește după decantare (rezidul este reprezentat de sulfatul de calciu).

### Solutio ammonii acetatis 15% (FR X)

Preparare

Solutio ammonii hydroxydii 100 g/l	35,7 g
Acidum aceticum 300 g/l	41,4 g
Aqua destillata	q.s. ad 100 g

**Descriere.** Soluție limpede, incoloră, cu miros slab de acid acetic și gust sărat.

Identificare : cf. FR X

**Densitate relativă** : 1,0300 - 1,0340

Dozare : cf. FR X

**Conservare.** Prin păstrare sol. de acetat de amoniu devine acida și trebuie neutralizată cu amoniac 100 g/l (R).

**Observație.** Soluția de acetat de amoniu se mai poate prepara din 15 g acetat de amoniu (R) prin dizolvare în apă și neutralizare la hartia de turnesol roșie (I) cu amoniac 100 g/l (R).

**Comentariu.** Acetatul de amoniu, principiul medicamentos rezultă din reacția de neutralizare care are loc între soluția de amoniac și acidul acetic diluat.

Încalzirea soluției la preparare nu trebuie să fie prea îndelungată, deoarece **componentele sunt volatile**. Concentrația finală a soluției se verifică prin determinarea densității.

**Intrebuintari.** Intern, se utilizeaza ca expectorant, antiseptic al cailor respiratorii și diaforetic, in potiuni, infuzii și decocturi. Extern se poate utiliza ca antiseptic usor, ca atare sau diluat, in gargara sau comprese.

### Solutio calcii hydroxydi 0,15% FR IX

Preparare

Calcii oxydatum	2 g
Aqua	q.s.

Oxidul de calciu se umecteaza cu aproximativ 5 g de apa; dupa hidratare se adauga treptat 100 g apa. Suspensia obtinuta se aduce intr-un flacon Erlenmeyer, se agita din cand in cand si, dupa un repaus de cateva ore, lichidul limpede se decanteaza și se inlatura.

Operatia se repeta de 2 ori; pe sediment se adauga 100 g de apa, se agita și in momentul intrebuintarii se decanteaza și se filtreaza.

**Proprietati.** Solutia filtrata este limpede, incolora, fara miros, cu reactie alcalina. La aer, sau prin incalzire, se tulbura.

Identificare : cf. FR IX

Determinare cantitativa : cf. FR IX

**Conservare.** In sticle bine inchise, ferite de actiunea aerului și pe sediment.

**Comentariu.** Hidroxidul de calciu, principiul medicamentos, rezulta la stingerea varului

Reactia fiind exoterma, este insotita de o degajare de caldura : o parte din apa se transforma in vapori, iar bucatile compacte de var se faramiteaza dand o masa pulverulenta de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Apa trebuie adaugata treptat, altfel caldura degajata ar fi absorbita de apa și in consecinta stingerea varului s-ar face foarte incet. Oxidul de calciu care se foloseste nu trebuie sa fie carbonatat; el absoarbe cu usurinta unezeala și dioxidul de carbon din aer și se carbonateaza. Spalarea repetata a hidroxidului de calciu este necesara pentru indepartarea impuritatilor solubile (sulfati, cloruri).

Pierderea de hidroxid de calciu in urma spalarii este nesemnificativa, intrucat din 2 g de oxid de calciu rezulta un exces mare de hidroxid de calciu. Solubilitatea oxidului de calciu in apa este de 0,14% la 25°C. Excesul ramane depozitat la baza recipientului. El are rolul de a asigura o concentratie constanta a solutiei in timpul conservarii. Cand solutia absoarbe treptat dioxid de carbon din aer, carbonatul de calciu insolubil care rezulta, depune. Astfel, concentratia de hidroxid de calciu scade; o noua cantitate de hidroxid de calciu din depozit se va dizolva, pana la atingerea limitei de solubilitate. In acest mod, concentratia solutiei ramane constanta. Din acest motiv, solutia de hidroxid de calciu se pastreaza pe reziduu; decantarea și filtrarea ei se fac in momentul intrebuintarii. De fiecare data, cantitatea de solutie utilizata se inlocuieste cu apa distilata și se agita energetic.

In cazul in care in farmacie exista hidroxid de calciu substanta, modul de preparare se simplifica : hidroxidul de calciu se agita energetic cu apa, solutia se decanteaza și se filtreaza.

**Intrebuintari.** Intern, ca antiacid in hiperclorhidrii și in intoxicatii cu acizi, ca antiidiareic și slab antiseptic in medicina infantila. Extern, in tratamentul arsurilor: intra in compozitia linimentului oleo-calcar.

- Calculati cantitatea de oxid de calciu care rezulta din 2 g de hidroxid de calciu
- Pana cand se poate decanta și inlocui lichidul de pe depozitul de hidroxid de calciu?

### 2.5.2. Soluții ale unor substanțe neionizabile

Cel mai frecvent, soluțiile substanțelor se obțin prin dizolvarea în solvent în limita lor de solubilitate.

#### Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2% (FR X)

Soluția de borat fenilmercur este o soluție de borat de fenilmercur, dizolvat în apă încălzită la aproximativ 50°C.

**Descriere.** Soluție limpede, incoloră, fără miros.

Identificare : cf. FR X

pH = 6,0-8,0

Dozare : cf. FR X

**Conservare.** Ferit de lumina.

**Comentariu.** Boratul fenilmercuric este o pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust astringent, metalic ; este foarte puțin solubil în apă și alcool. Se păstrează ferit de lumina.

**Intrebuintari.** Antiseptic și dezinfectant; este un bactericid care se utilizează ca și conservant antimicrobian în formularea soluțiilor de uz extern (colire, erine, etc.), în concentrația de 1 : 100 000 - 1 : 50 000.

#### Solutio conservans (FR IX)

Preparare

Propylis p-hydroxybenzoas	= nipasol	0,25 g
Methylis p-hydroxybenzoas	= nipagin	0,75 g
Aqua destillata	q.s. ad	1000 g

nipasol : nipagin = 1 : 3

Substanțele se dizolvă prin încălzire în cantitatea de apă prevăzută; după răcire se completează la 1000 g.

**Proprietati.** Lichid limpede sau slab opalescent, cu gust slab amar, fără miros.

Reacții de identificare : cf. FR X

**Comentariu.** Nipaesterii prezintă o solubilitate mică în apă : 1 : 600 pentru nipagin și 1 : 2500 pentru nipasol. Din acest motiv este necesară încălzirea întregii cantități de apă și agitarea până la dizolvare. Încălzirea la fierbere poate conduce la topirea nipasolului ( $p_t = 90-97^\circ\text{C}$ ), care apare la suprafața apei sub formă de picături uleioase, și la pierderi din amestecul de nipaesteri, datorită volatilității lor. Se preferă folosirea lor sub formă unei soluții alcoolice concentrate (10%) în care se păstrează raportul nipagin : nipasol 3 : 1, și care se diluează în mod adecvat la utilizare.

**Intrebuintari.** Sunt bacteriostatici față de bacteriile Gram pozitive; previn dezvoltarea unor tulpini de ciuperci. Nu sunt activi față de *Pseudomonas aeruginosa*. Se utilizează ca și conservanți pentru ape aromatice, mucilagii, precum și pentru preparate de uz extern (unguente, diverse produse cosmetice), fiind și liposolubili.

**Incompatibilitati.** Saruri de fier (III), alcalii, interacționează cu unele substanțe tensioactive (polisorbati) sau cu substanțe macromoleculare ca PEG, metilceluloza, polivinilpirolidona, gelatina, substanțe medicamentoase (sulfamide, fenobarbital sodic) cu formare de complecși. Ca urmare, activitatea conservanților scade sau se anulează.

#### Solutio hydrogenii peroxydi concentrata (FR X)

**Descriere.** Soluție limpede, incoloră, caustică, aproape fără miros.

Se descompune energic în contact cu substanțe organice oxidabile, cu unele metale și în mediu alcalin.

Prin descompunere totală, 1 ml soluție concentrată de peroxid de hidrogen degajează aproximativ 100 ml oxigen. Se amestecă în orice proporție cu alcoolul și apa.

Identificare : cf. FR X

Aciditate: : cf. FR X

Arsen, bariu, cloruri, etc. : cf. FR X

Dozare : cf. FR X

**Conservare.** Ferit de lumina, la loc răcoros. Soluția poate conține un stabilizant potrivit. Separandum.

**Comentariu.** Din soluția concentrată de peroxid de hidrogen (30%), cunoaștea și sub numele de perhidrol, se obține prin diluare apă oxigenată de concentrație 3%, utilizată ca și antiseptic și hemostatic.

- Cum se explică acțiunea antiseptică a apei oxigenate ?
- Ce alte antiseptice și dezinfectante cunoașteți ?
- Ce altă soluție oficială care se obține prin dizolvarea unei substanțe neionizabile în limita de solubilitate cunoașteți ?