

CZU 615.454.1.014

**ROLUL SUBSTANȚELOR AUXILIARE
ÎN FORMULAREA ȘI DEZVOLTAREA
UNGUENTELOR MAGISTRALE** | **THE ROLE OF AUXILIARY SUBSTANCES
IN THE FORMULATION AND DEVELOPMENT
OF MAGISTRAL OINTMENTS****Diana Guranda, Cristina Ciobanu**

Catedra de tehnologie a medicamentelor,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: diana.guranda@usmf.md

Abstract. The presented study describes the role and importance of auxiliary substances in the formulation of soft preparations in pharmacy. A biopharmaceutical approach for correct selection of excipients used in the preparation of semi-solid pharmaceutical forms, including their classification and nomenclature, is presented. To increase the physico-chemical stability of ointments it is necessary to use stabilizers and emulsifiers, and to increase the microbiological stability it is useful to add in the composition of medicinal forms of antimicrobial preservatives (in pharmacy if necessary). At present, modern technologies for preparation and quality control, new criteria for assessing the effectiveness and studying the possibility of their use in medical and pharmaceutical practice, are used at the stage of ointment development.

Keywords: auxiliary substances, ointments, pharmacy, dosage form, quality control

Rezumat. În studiul prezentat este descris rolul și importanța substanțelor auxiliare în formularea preparatelor semisolide la nivel de farmacie. Este prezentată o abordare biofarmaceutică a selectării corecte a excipienților utilizați la prepararea formelor farmaceutice semisolide, inclusiv clasificarea și nomenclatura acestora. Pentru a mări stabilitatea fizico-chimică a unguentelor este necesară folosirea stabilizatorilor și emulgatorilor, iar pentru a spori stabilitatea microbiologică este utilă adăugarea în componența formelor medicamentoase de conservanți antimicrobieni (în farmacie la necesitate). În prezent la etapa de elaborare a unguentelor se utilizează tehnologii noi, moderne de preparare și control al calității, criterii noi de apreciere a eficacității și studierea posibilității de utilizare a acestora în practica medicală și farmaceutică.

Cuvinte cheie: substanțe auxiliare, unguente, farmacie, formă medicamentoasă, control al calității.

INTRODUCERE

Produsele farmaceutice magistrale sunt rezultatul prototipului practicii farmaceutice de selectare, combinare, amestecare sau malaxare a ingredientelor pentru crearea unui medicament adaptat nevoilor unui pacient. Formele magistrale oferă pacienților acces la alternative terapeutice sigure și eficiente, în special pentru persoanele cu necesități clinice neofertante medicamentelor industriale disponibile în comerț.

Perioada pandemică a influențat substanțial activitatea secțiilor de producere a farmaciilor din sistemul de sănătate, care au trebuit să echilibreze cerința crescută de produse magistrale cu scăderea livrărilor de substanțe active, excipienți și echipamente. Actualmente se atestă cereri exhaustive pentru toate formele magistrale: lichide (soluții alcoolice, suspensii, mixturi), solide (pulberi, capsule) și semisolide dintre care cota maximă este atribuită unguentelor. În prezent stresul cauzat de coronavirusul Sars-Cov-2 a acționat ca un trigger pentru intensificarea multiplelor afecțiuni ale pielii precum a psoriazisului, eczemelor, acneei ș.a., astfel medicii dermatologi prescriu pe larg forme semi-solide

cu acțiune cheratolitică, antimicrobiană, vitaminică, antivirală și antiinflamatoare.

În rezultatul studierii surselor bibliografice se poate confirma că, acțiunea terapeutică a formelor farmaceutice depinde de structura fizico-chimică a substanței medicamentoase, de substanțele auxiliare utilizate în formulare, de tehnologia de preparare, de forma farmaceutică și calea de administrare a preparatului medicamentos în organism [1].

Un rol esențial în biodisponibilitatea medicamentului este atribuit naturii și cantităților substanțelor auxiliare. Studiile contemporane cercetează substanțele auxiliare sub toate aspectele, acestea având proprietăți fizico-chimice ce le conferă posibilitate de a interacționa atât cu substanțele active din componența formei farmaceutice, cât și cu lichidele fiziologice ale organismului uman [7].

Pentru prepararea formelor farmaceutice semisolide magistrale precum unguente, creme, geluri și paste, pot fi utilizați diferiți excipienți care necesită o abordare specială, dat fiind necesitatea asigurării unei stabilități suficiente, disponibilitate biologică maximă și efect terapeutic scontat. Utilizarea ne-

rațională a excipienților poate duce la micșorarea, inhibarea sau posibil și la pierderea totală a efectului terapeutic [14]. Aceasta se poate realiza, datorită interacțiunii substanțelor farmaceutice atât în procesul de preparare a formei farmaceutice cât și după, în timpul conservării. La baza acestor interacțiuni se află formarea de compuși complecși care au proprietatea de a schimba rapid viteza și capacitatea de absorbție a substanțelor medicamentoase. Astfel înlocuirea oricărei substanțe auxiliare în procesul preparării unguentelor magistrale necesită studii biofarmaceutice suplimentare [3].

Din aspect biofarmaceutic utilizarea substanțelor auxiliare sau a excipienților pentru formularea unguentelor la nivel de farmacie, constă în cunoașterea acțiunii lor asupra proprietăților fizico-chimice ale formei medicamentoase, asupra parametrilor farmacocineticii și asupra eficacității terapeutice a substanțelor active [12]. Așa dar substanțele auxiliare nu pot fi inerte, acestea direct ori indirect influențează asupra sistemului: forma farmaceutică - macroorganism.

SCOPUL LUCRĂRII

Constă în evaluarea și descrierea substanțelor auxiliare (excipienților) utilizați la formularea și prepararea formelor farmaceutice semisolide în condiții de farmacie.

MATERIAL ȘI METODE

PENTRU REALIZAREA ACESTUI STUDIU CA MATERIALE AU SERVIT SURSELE BIBLIOGRAFICE Naționale și internaționale referitor la substanțele auxiliare și rolul lor în formularea, prepararea și acțiunea terapeutică a formelor farmaceutice semisolide.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pielea este un organ de apărare și protecție, nepermițând transferul substanțelor din mediu extern în mediul intern al organismului. Totuși în anumite condiții această barieră poate fi străbătută de anumite substanțe medicamentoase în diferite moduri. Există în general două modalități de absorbție cutanată a medicamentelor: 1) transcelular, prin osmoză (substanțele lipofile trec prin epiderm); 2) intercelular, care se realizează prin intermediul glandelor sebacee, sudoripare respectiv și prin anexele pielii (figura 1) [11].

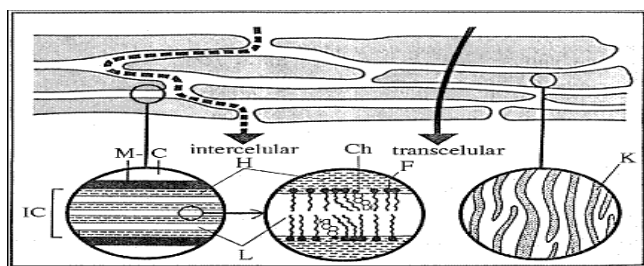


Figura 1. Căile de penetrație transcelulară și intercelulară

Actualmente, în Centrul Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin” și în alte farmacii cu secții de producere din municipiul Chișinău, se prepară forme farmaceutice semisolide, cu acțiune locală, conform prescripțiilor medicale și a celor oficinale [10], la prepararea cărora se folosesc substanțe medicamentoase solide dispersate omogen în baza de excipient.

În farmacii pentru prepararea unguentelor se folosesc substanțe auxiliare autorizate pentru utilizarea acestora în medicină și farmacie. Unguentele se prepară pe bază de excipienți care sunt indicați în monografiile farmaceutice generale [4, 5]. La prepararea unguentelor magistrale, în cazul în care medicul nu a indicat excipientul, aceasta se va selecta de către farmacist, reieșind din compatibilitatea fizico-chimică a componentelor unguentului și activitatea lor farmacologică.

În calitate de substanțe auxiliare la prepararea formelor semisolide în farmacii se utilizează baza de excipient, ce acționează asupra vitezei și cantității de substanțe medicamentoase cedate la locul de acțiune, precum și influențează efectul terapeutic. Acestea trebuie să fie inertă chimic și biologic (să nu modifice funcțiile și pH-ul pielii, să nu irite și să nu sensibilizeze pielea, să asigure consistența necesară unguentului). Baze pentru unguent ideale nu există, de aceea pentru obținerea acestora deseori se combină diferite substanțe, numite și componente ale bazelor pentru unguent. Reieșind din aceasta, excipientul poate consta din una sau mai multe componente [13].

În practica farmaceutică excipienții pentru unguente se împart în: hidrosolubili, liposolubili, baze emulsive de tip A/U sau U/A și excipienți de absorbție.

Bazele de unguent hidrosolubile îmbină o grupă de excipienți, care se obțin din substanțe macromoleculare hidrosolubile naturale sau sintetice. La această categorie de excipienți se referă numeroase baze hidrofil- coloidale, algații, hidrogelurile pectinice, conținând componente care se umectează și sunt solubile în apă. Din componente solubile în apă putem menționa: gelurile de metilceluloză (MC) de 2%, 3%, 5%, 7 %; gelurile de carboximetilceluloză sodică (NaCMC) de 5% (mai frecvent cu adăug de glicerină de 10-20%); soluțiile de collagen de 15%; macrogoli sau polietilenglicoli (PEG) în diferite combinații [2,16].

Gelurile de metilceluloză sunt binevenite în unguente, având rol de protector contra razelor UV, protector al pielii mâinilor de diverse substanțe nocive și agresive, acestea sunt formate din substanțe macromoleculare organice sau anorganice

care au capacitate ridicată de hidratare și care după îmbibare cu apă formează geluri. Utilizarea hidrogelurilor se bazează pe următoarele avantaje: sunt preferate pentru persoanele cu pielea sensibilă la grăsimi, pentru tratamentul afecțiunilor oculare și pentru tratamentul regiunilor păroase sau pe mucoase; prezintă toleranță cutanată bună; resorbția substanțelor medicamentoase din aceste baze este superioară bazelor grase; sunt compatibile cu multe substanțe active ținându-se totuși cont de caracterul ionogen atât al bazelor de unguent cât și de substanțele active încorporate; sunt ușor lavabile. O gamă de substanțe medicamentoase hidrosolubile (rezorcina, tanina, soluția de amoniac, soluția de iod) sunt incompatibile cu hidrogelurile de MC [6] precum și cu cele de NaCMC. Structura chimică a MC este prezentată în figura 2.

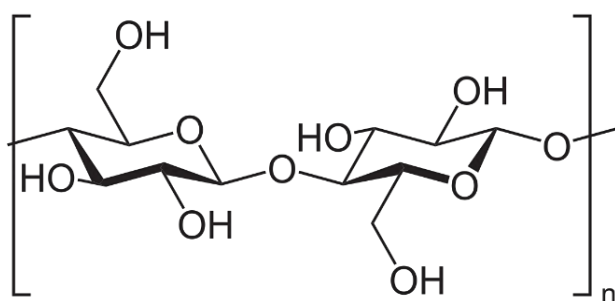


Figura 2. Structura chimică a metilcelulozei

Hidrogelul de NaCMC se obține prin dispersarea substanței în concentrații de 5-6% în prezența a 10% glicerol, acesta are caracter anionic [16]. Baza de unguent cu collagen constă din soluție de collagen de 15% cu adaos de glicerină de 6%.

Excipienții hidrofilii formați din *macrogoli* (polietilenglicoli) pot fi utilizați în combinație cu substanțe medicamentoase din diferite grupe farmacoterapeutice: antibiotice, vitamine, fermenți, hormoni etc., iar unguentele magistrale preparate pe astfel de excipienți posedă o eficacitate terapeutică ridicată. Cercetările biofarmaceutice au demonstrat că, unguentele preparate pe baze hidrofile sunt mai eficiente pentru substanțele hidrosolubile, acestea fiind aplicate pe suprafața pielii afectate sau pe mucoase. Ca exemplu de excipienți hidrofilii cu macrogoli pot fi următoarele compoziții:

- Macrogol 400 (40% sau 50%) + macrogol 400 (60% sau 50%);
- Macrogol 4000 (60%) + macrogol 400 (3,6%) + oxid de zinc (4%) + apă purificată (2,4%).

Excipienții cu conținut de macrogoli posedă o acțiune osmotică înaltă, ca de exemplu efectul osmo-

tic a soluției de macrogol de 30% depășește de 10-13 ori efectul soluției de clorură de sodiu de 10%, cu o durată de 10-12 ore (figura 3).

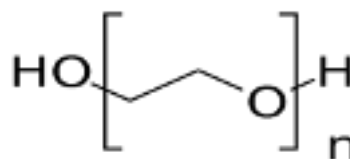


Figura 3. Formula chimică a macrogolului

Baze de unguent care conțin polietilenglicoli rezultă de regulă prin amestecarea în proporție bine determinată a unui polietilenglicol lichid cu un polietilenglicol solid [8]. Utilizarea bazelor de unguent cu polietilenglicoli prezintă următoarele avantaje: sunt lavabile; nu produc iritații ale pielii; nu obturează porii pielii; favorizează drenajul exudatelor ameliorând astfel curățirea plăgilor; au bune calități reologice (etalare pe tegument); au efect bactericid [15].

În condițiile actuale, gelurile *gelatin-glicerinice* se utilizează foarte rar datorită stabilității reduse, iar componentele excipienților care gonflează în apă sunt prezentate de gelurile de bentonit de 13-20%, glicerină de 10-20%, apă până la 100%, prezintă sisteme stabile, chimic inerte. În ele se pot introduce substanțe medicamentoase cu structură chimică diferită [3]. Conform regulilor de preparare a unguentelor, acestea se obțin suficient de omogene dacă la substanțele medicamentoase se introduce baza de unguent, excepție fac unguentele-emulsii, la prepararea căruia bentonita se amestecă cu componentele lichide apoi se adaugă apa purificată. La această grupă de excipienți se referă și bazele fitosterinice.

La grupa de excipienți hidrofobi se referă: lipogelurile (grăsimi naturale, uleiuri vegetale și hidrogenizate ș.a.); hidrații de carbon (vaselina, petrolatul, uleiul de vaselină, ozokerita, cerezina ș.a.); gelurile de polietilen (aliaje de polietilen cu densitate mică și presiune ridicată în combinație cu uleiurile minerale de 5%, 20%, 30%, 40%, 50%) și baze de silicon [9].

Grăsimile și derivații acestora se folosesc la prepararea unguentelor încă din antichitate. Ele prezintă trigliceride a acizilor grași, sunt insolubili în apă, ușor solubili în alcool etilic, eter și clorofom. Grăsimea de porc reprezintă amestec trigliceridelor cu acizii stearic, oleic, palmitic și linoleic. Unguentele pe bază de acest excipient bine se absorb prin piele, ușor se îndepărtează de pe suprafața pielii și a părului, dar având o compoziție asemănătoare lipozilor pielii, are dezavantaj de a nu încorpora apa, o stabilitate redusă, astfel actualmente în practica farmaceutică nu se utilizează.

Uleiurile minerale: de floarea-soarelui, de piersic,

de migdale se caracterizează prin conținut ridicat de gliceride a acizilor nesaturați. Acestea ușor pătrund prin epiderma pielii, asigurând o bună absorbție a substanțelor medicamentoase din unguente și liniamente. Ca baze de unguent se folosesc în tehnologia linimentelor iar în unguente se utilizează doar ca adaos la excipienți (datorită consistenței lichide) [3].

În prezent în CFU „Vasile Procopișin” la prepararea unguentelor magistrale se utilizează excipientul liposolubil vaselina. Aceasta a fost introdus în practica farmaceutică din 1876, prezintă un excipient insolubil în apă, puțin solubil în alcool etilic, solubil în eter medicinal și cloroform. Se amestecă în orice proporții cu grăsimile, uleiurile și ceara. Se absoarbe lent prin piele și mucoase și greu cedează substanțele medicamentoase la locul de acțiune, are proprietatea de a astupa porii și de a produce acțiune iritantă. Uleiul de vaselină din aspect chimic este identic cu vaselina, se utilizează ca substanță auxiliară pentru dispersarea substanțelor active introduse după tipul suspensiei.

Bazele de absorbție au capacitatea de a încorpora 50% și mai mult apă și soluții apoase a substanțelor medicamentoase cu formare de emulsii A/U, care absorb o cantitate suficientă de apă datorită emulgatorilor. În componența excipienților de absorbție sunt prezenți emulgatori A/U precum: lanolina anhi-

dră, emulgator T-1, emulgator T-2, alcooli, fitosterina ș.a. Cel mai utilizat excipient de absorbție la nivel de farmacie este lanolina anhidă de regulă în combinație cu vaselina. Din aspect chimic este inertă, stabilă la păstrare și posedă o capacitate ridicată de emulsionare. Adăos de lanolină la grăsimi sau carbonhidrați duce la capacitatea acestora de a se amesteca cu apa și soluțiile apoase. Din dezavantaje putem menționa: vâscozitate mare, miros neplăcut, apariția unor reacții alergice [2].

Bazele emulsive A/U se obțin din componente hidrofobe cu adaos de emulgator și apă. Un exemplu de emulsie consistentă este apa-vaselina, care ușor absoarbe lichidele apoase și alcoolice.

Baze de unguent-emulsie de tipul A/U, creme grase sau „cold-creme” se obțin prin dispersarea fazei hidrofile (faza internă) în faza lipofilă (grasă), topită (faza externă). Baze de unguent-emulsie de tipul U/A, creme hidrofile sau „creme lavabile” se prepară prin dispersarea fazei lipofile topite în faza hidrofilă ce conține dizolvat emulgatorul de tip U/A (anionic, cationic, neionic sau amfifil), iar bazele de unguent mixte, creme amfifile, se prepară din emulgatori ca fosfolipide dizolvate în baza hidrofilă. Toate bazele de unguent manifestă efecte asupra hidratării și permeabilității pielii [13] (tabel).

Tabel. Efectele bazelor de unguent asupra hidratării și permeabilității pielii

| Substanțe auxiliare | Componente | Efectele asupra hidratării pielii | Efectele asupra permeabilității pielii |
|-------------------------------|---|--|--|
| Baze de unguent hidrosolubile | hidrogeluri, propilenglicoli, macrogoli | pot reține apa, scad hidratarea | pot micșora permeabilitatea sau acționează ca promotori de absorbție |
| Baze de unguent lipofile | parafine, grăsimi, acizi grași, alcooli grași, esteri | previn pierderea apei, hidratare totală | creștere însemnată |
| Baze de unguent de absorbție | substanțe lipofile+emulgatori A/U | previn pierderea apei, hidratare însemnată | creștere însemnată |
| Baze de unguent emulsive | substanțe lipofile+emulgatori U/A | previn pierderea apei, hidratare însemnată | creștere însemnată |
| Baze emulsive A/U | unguente, creme grase | întârzie pierderea apei, hidratare însemnată | crește permeabilitatea |
| Baze emulsive U/A | unguente, creme hidrofile | poate ceda apa, crește ușor hidratarea | crește ușor permeabilitatea |

Astfel, în funcție de natura bazei de unguent s-a stabilit următoarea ordine de cedare a substanțelor medicamentoase: baze de unguent hidrocarburi> baze de unguent cu grăsimi animale și vegetale> baze de unguent emulsii de tipul A/U> baze de unguent emulsii de tipul U/A> baze de unguent hidrofili.

CONCLUZII

În practica farmaceutică se cunoaște un sortiment vast de excipienți cu diverse proprietăți utilizati pentru prepararea formelor farmaceutice semisolide. Folosirea acestor baze pentru unguente la nivel de farmacie va oferi posibilitatea de a îmbunătăți calitatea și efectul terapeutic al unguentului ca formă farmaceutică. Utilizând diverse combinații ale substanțelor auxiliare se poate controla viteza și durata acțiunii terapeutice, prin influența procesului de cedare a principiului activ și a biodisponibilității substanțelor medicamentoase. Din excipienții hidrosolubili, macrogolii sunt avantajoși, cu capacitate puternică de emulsionare, stabilitate microbiologică, lipsa acțiunii iritante asupra pielii. Unguentele pe baze emulsive manifestă o acțiune resorbtivă ridicată a substanțelor medicamentoase, oferă pielii elasticitate și aspect plăcut. Folosirea acestora și a altor substanțe auxiliare moderne, va duce la mărirea stabilității fizice a formelor farmaceutice moi care se prepară actualmente în farmaciile din Republica Moldova.

Rezolvarea acestor obiective care stau în fața practicii farmaceutice, va duce la elaborarea noilor tehnologii de preparare și metodelor de analiză a unguentelor magistrale, cu utilizare largă în tratamentul medicamentos.

BIBLIOGRAFIE

1. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Compendiu. – Ed.: Universul, Chișinău, 2019. 204 p.
2. Diug E., Guranda D., Polișciuc T., Solonari R. Tehnologie farmaceutică extemporală. Compendiu. Ed. „Universul”. Chișinău, 2013. 160 p.
3. Diug E., Trigubenco I. Tehnologia medicamentelor în farmacie. Ed. “Universitas”, Chișinău, 1992. 390 p.
4. European Pharmacopoeia, 7th ed., Council of Europe, Strasbourg, 2011.
5. Farmacopeea Română, ed.a-X-a, Ed. Medicală, București, 2009, pp. 951-952.
6. Guranda D. Indicații metodice la lucrările de laborator pentru studenții anului III, facultatea de Farmacie. Chișinău, 2011. 185 p.
7. Guranda D., Ciobanu C., Ciobanu N., Polișciuc T., Solonari R. Aspecte biofarmaceutice ale unguentelor. În: Revista Sănătate Publică, economie, și management în medicină. Chișinău, 2020, pp. 40-42. ISSN 1729-8687.
8. Guranda D., Polisciuc T., Ciobanu C. et al. Perspectivele utilizării nitrofuranilor în tratamentul plăgilor. În: Revista Farmaceutică a Moldovei. 2019, nr. 1-4, pp. 59-62. ISSN 1812-5077.
9. Leucuță S., Achim M., Dinte E. Prepararea medicamentelor. Îndrumător pentru studenții de la farmacie. Ediția II-a. Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”. Cluj- Napoca, 2009.
10. Ordinul MS RM nr. 960 din 01.10.2012 „Cu privire la modul de prescriere și livrare a medicamentelor”.
11. Popovici I., Lupuleasa D. Tehnologie farmaceutică (tratat), vol.I.- Ed. a 4-a. Iași, 2017. 720 p.
12. Shrewsbury R. Applied pharmaceuticals in contemporary compounding (2nd Edition). Morton Publishing Company, 2008. 288 p.
13. Tudoran N., Redai E., Antonoaea P., Ciurba A. Ghidul activităților practice de Tehnologie farmaceutică. Vol.3. Târgu-Mureș, România, 2016, pp.30-42.
14. Краснюка И.И. Практикум по технологии лекарственных форм. М., 2006. с. 165-194.
15. Краснюка И.И., Михайловой Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. М.: Академия, 2004. с. 546-583.
16. Тихонов А. И., Ярных Т. Г. Технология лекарств. Харьков, 2006. стр. 41-48.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
 Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>