

ASPECTE CONTEMPORANE ALE UNGUENTELOR

**Diana GURANDA, Cristina CIOBANU,
Tamara POLIȘCIUC, Nicolae CIOBANU,**
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Formularea, elaborarea, controlul calității și evaluarea aspectelor biofarmaceutice ale preparatelor medicamentoase noi și optimizarea celor tradiționale reprezintă un domeniu de bază al farmaciei. Formele farmaceutice semisolide nu și-au pierdut actualitatea și importanța terapeutică, rămânând prioritare în dermatologie, ele se utilizează pe larg și în alte domenii ale medicinei: oftalmologie, otorinolaringologie, chirurgie, ginecologie, proctologie, cardiologie. Această utilizare largă se explică prin faptul că ele pot manifesta acțiune atât locală, cât și sistemică. În anii '60 ai secolului trecut apare o direcție științifică nouă – biofarmacia. Biofarmacia urmărește optimizarea efectului terapeutic al substanțelor medicamentoase prin formularea și elaborarea unor preparate cu biodisponibilitate mărită și prin administrarea rațională a acestora, în funcție de proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active și de caracteristicile individuale ale organismului pacientului. Așadar, cercetările biofarmaceutice au ca scop obținerea unor medicamente cu efecte terapeutice optime și toleranță ameliorată, prin eliminarea efectelor secundare nedorite. Prepararea medicamentelor a fost întotdeauna subordonată scopului terapeutic urmărit, dar pentru aprecierea calității este suficientă obținerea unui preparat corect dozat într-o formă farmaceutică și cu un aspect acceptabil la administrare. Ținând cont de cele menționate, a fost efectuată analiza cercetărilor direcționate spre optimizarea formei farmaceutice date. Scopul studiului a fost analiza factorilor farmaceutici care influențează într-o măsură suficientă eliberarea substanțelor active din bazele de excipienți și obținerea efectului terapeutic scontat. Ca materiale al acestui studiu au servit sursele bibliografice de specialitate farmaceutică și medicală. Rezultatele numeroaselor cercetări confirmă importanța acțiunii factorilor farmaceutici (starea chimică a substanței medicamentoase active; starea fizică a substanței medicamentoase; natura și cantitatea substanțelor auxiliare; procedeele tehnologice aplicate) asupra efectului terapeutic al unguentelor.

Cuvinte-cheie: unguent, cercetare biofarmaceutică, eficacitate

Summary

Contemporary aspects of ointments

Formulation, elaboration, quality control and evaluation of biopharmaceutical aspects of new drug preparations and optimization of traditional ones is a basic area of pharmacy. Semisolid pharmaceutical forms have not lost their relevance and therapeutic importance, remaining a priority in dermatology, they are widely used in other areas of medicine: ophthalmology, otolaryngology, surgery, gynecology, proctology but also in cardiology, due to both local and systemic action. At the turn of the '60s of the last century, a new scientific direction

in pharmacy appeared – biopharmacy. Biopharmacy aims to optimize therapeutic effect of medicines by developing drugs with increased bioavailability, depending on pharmacokinetic properties of the active substances and body individual characteristics. Biopharmaceutical studies are carried out in order to obtain drugs with an optimal therapeutic effect and improved tolerance by elimination of undesirable side effects. Drug development is subordinate to the therapeutic goal, but for relevance attainment is important to prepare a proper pharmaceutical form with an acceptable appearance within administration. Based on the foregoing, an evaluation of up to date studies regarding semisolids optimization was performed. The purpose of this work consists in the analysis of pharmaceutical factors that affect the release of active substances from ointment bases in order to obtain the expected therapeutic effect. The materials for this study pharmaceutical and medicinal bibliographic research served. The results of numerous studies confirm the importance of the influence of pharmaceutical factors (chemical state of the active drug substance; physical state of the drug substance; nature and amount of excipients; technological processes) upon ointments therapeutic effect.

Keywords: ointment, biopharmaceutical research, effectiveness

Резюме

Современные аспекты мазей

Разработка оптимального состава прописей мазей, технологии с учетом биофармацевтических аспектов лекарственных препаратов – актуальная проблема фармации. Мази как лекарственная форма не утратили своего терапевтического значения, оставаясь приоритетными в дерматологии, они широко используются в других областях медицины: офтальмологии, отоларингологии, хирургии, гинекологии, проктологии, кардиологии. Данный факт объясняется тем, что мази могут оказывать как местное, так и системное действие на организм. На рубеже 60-х годов прошлого столетия появляется новое научное направление в фармации – биофармация. Биофармация направлена на оптимизацию терапевтического действия лекарственных веществ путем разработки препаратов с повышенной биодоступностью. Биофармацевтические исследования направлены на получение лекарств с оптимальным терапевтическим эффектом и улучшенной переносимостью путем устранения нежелательных побочных эффектов. Разработка состава лекарственного препарата в форме мази подчинена терапевтической цели. Исходя из вышесказанного проведен анализ исследований, направленных на оптимизацию данной лекарственной формы. Цель данной статьи – анализ фармацевтических факторов, которые влияют на высвобождение активных веществ

из мазевых основ и получение ожидаемого терапевтического эффекта. Материалами данного исследования послужили библиографические источники фармации и медицины. Результаты многочисленных исследований подтверждают важность влияния фармацевтических факторов (химическое состояние активного лекарственного вещества: кислота, основание, соль, сложный эфир; физическое состояние вещества: кристаллическая или аморфная форма, размер частиц, полиморфизм; природа и количество вспомогательных веществ; технологические процессы) на лечебное действие мазей.

Ключевые слова: мазь, биофармацевтические исследования, эффективность

Introducere

O sarcină de bază a farmaciei ca parte a sistemului de ocrotire a sănătății este activitatea științifică și de producere, legată de căutarea, cercetarea, prepararea, păstrarea și eliberarea preparatelor medicamentoase populației. Perfecționarea rațională a formelor farmaceutice utilizate în medicină și elaborarea celor noi constituie o problemă actuală pentru farmacie. Fiind o formă medicamentoasă antică, unguentele nu și-au pierdut importanța lor, ci și-au găsit aplicare în tratarea maladiilor dermatologice, chirurgicale, oftalmologice, otorinolaringologice, urologice, proctologice și cardiologice. Posibilitatea folosirii unguentelor în diferite domenii ale medicinei este legată de apariția unei ramuri noi în farmacie – *biofarmacia*. Această ramură modernă a științei farmaceutice a permis optimizarea eficacității substanțelor medicamentoase în unguente prin

formularea și prepararea acestora cu o biodisponibilitate mărită, în funcție de factorii farmaceutici care influențează efectul terapeutic al preparatului. Apariția biofarmaciei a deschis posibilități de elaborare a preparatelor topice atât cu acțiune locală, cât și cu acțiune sistemică.

Scopul studiului a fost analiza profundă a datelor cu referire la aspectele biofarmaceutice ale formelor semisolide, a acțiunii factorilor farmaceutici care influențează efectul terapeutic al acestora.

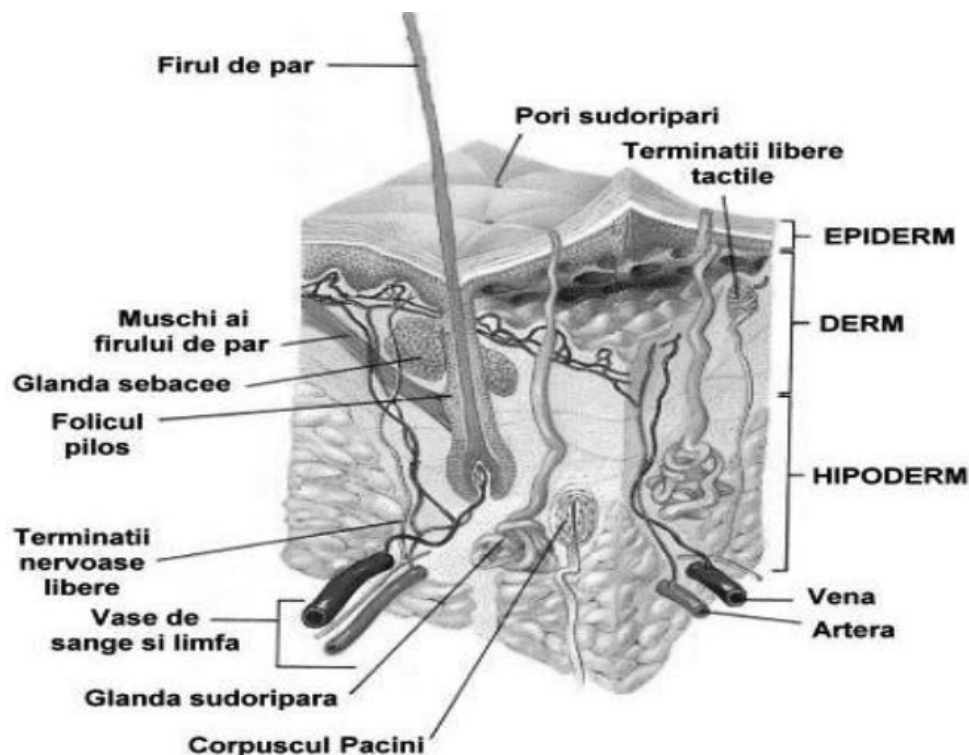
Materiale și metode

Drept materiale au servit bazele de date ale farmacoterapiei contemporane. Au fost studiate diferite surse bibliografice și informative din literatura de specialitate (articole din reviste de specialitate, publicații periodice, manuale) din diferite țări, inclusiv din Republica Moldova.

Rezultate și discuții

Datorită multiplelor avantaje ale unguentelor față de alte forme farmaceutice, acestea își găsesc o largă întrebuițare în practica medicală. Cerințele de bază privind acțiunea substanțelor medicamentoase din unguente sunt: eliberarea din forma farmaceutică, absorbția prin membrane și transportul la locul de acțiune. Absorbția prin piele are particularitățile sale. Pielea este un organ de origine ectodermică de natură epitelial-conjunctivă, care îndeplinește funcții de importanță vitală pentru organism. Pielea externă are trei straturi principale: *epiderma*, *derma* și *hipoderma* [3].

Structura pielii



Bariera protectoare pe care o reprezintă pielea nu este absolută, deoarece este permeabilă pentru un număr mare de substanțe medicamentoase. Gradul de permeabilitate depinde de: starea fiziologică și proprietățile fizico-chimice ale componentelor pielii, proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active și natura excipienților formei sau a sistemului farmaceutic.

Medicamentele aplicate pe piele pot acționa local la diferite nivele, și anume local la suprafața pielii: substanțe care acționează asupra stratului cornos – cheratolitice, antiseptice, antifungice, antibiotice, sulfanilamide etc. Substanțele cu efect de profunzime pătrund la locul de aplicare la nivel de epiderm și derm: cicatrizante, antiacneice, corticosteroizi, anestezice locale etc. Substanțele cu efect regional intermediar, atât cu acțiune topică, cât și cu acțiune sistemică, în mușchi și articulații: antiinflamatoare, miorelaxante, analgezice etc.

Tratamentul sistemic cu substanțe medicamentoase active prin piele este determinat de faptul că pielea le absoarbe lent și incomplet prin stratul cornos și o mare parte din preparatul aplicat se pierde prin spălare, aderare de haine, prin descumarea stratului cornos, totuși această administrare este justificată pentru nitroglicerina, testosteron, fentanil, clonidină, nicotină ș.a. [10]. Potența efectului medicamentos sistemic depinde și de suprafața aplicării, ca în cazul administrării nitroglicerinei în unguent, când se constată o creștere de 3,5 ori a concentrației plasmatice după aplicarea pe o suprafață mai mare de 100 cm².

Acțiunea în profunzime a formelor farmaceutice administrate extern crește de la pulberi, suspensii fluide și soluții la hidrogel emulsie ulei/apă, paste, hidrogel emulsie apă/ulei, culminând cu lipogelul.

La elaborarea preparatelor topice cu acțiune locală sau sistemică se iau în considerație factorii farmaceutici, numiți și "biofarmaceutici", care influențează calitatea produsului finit. Din factorii farmaceutici cu influență directă asupra biodisponibilității medicamentului aplicat topic menționăm următorii:

- starea chimică a substanței medicamentoase (acid, bază, sare, ester);
- starea fizică a substanței medicamentoase (forma cristalină sau amorfă, mărimea particulelor, polimorfismul);
- natura și cantitatea substanțelor auxiliare;
- procedeele tehnologice aplicate.

Rezultatele cercetărilor farmaceutice din ultimii ani demonstrează că aceeași substanță medicamentoasă, însă cu proprietăți structurale diferite, condiționează obținerea deosebirilor în răspunsul farmacodinamic și farmacocinetic.

De exemplu, starea chimică influențează cedarea hidrocortizonului din preparatele dermatologice,

care se poate prezenta sub formă de acetat sau de bază liberă, efectul terapeutic antialergic fiind mai amplu la forma acetat de hidrocortizon; izomerul levogir a ibuprofenului este o formă activă, iar izomerul dextrogir este inactiv farmacodinamic.

Multe substanțe medicamentoase există în câteva forme polimorfe, care diferă prin proprietăți fizico-chimice (solubilitate, stabilitate, temperatură de topire). Astfel, cortizonul acetat există în cinci modificări polimorfe, dar biodisponibilă este doar forma 1 [17]; indometacina se prezintă sub trei forme polimorfe cristaline, polimorfii 1 și 2 au o biodisponibilitate mai înaltă comparativ cu polimorfii 3 [6]. O substanță solidă poate fi amorfă sau cristalină. Substanțele necristalizate, deci amorfe, sunt instabile din punct de vedere terapeutic.

Un rol important în eliberarea substanțelor active din excipienți îl joacă mărimea particulelor. De mărimea particulelor în mare măsură va depinde viteza și partea absorbită în orice mod de administrare. Dar alegerea mărimii particulelor substanței medicamentoase în fiecare caz aparte trebuie să fie demonstrată științific. Gama dimensiunilor particulelor trebuie să fie precizată pentru fiecare substanță în parte, în funcție de acțiunea unguentului – locală ori sistemică. O creștere a suprafeței efective a particulelor solide de substanță medicamentoasă, realizată prin micșorarea dimensiunilor acestora, va mări viteza de absorbție din unguente. Aceasta relevă importanța pe care o are mărimea particulelor de substanță în biodisponibilitate. Dintre substanțele a căror biodisponibilitate crește prin micșorarea dimensiunii particulelor în unguente enumerăm: antiinflamatoarele nesteroidiene, sulfanilamidele, nitrofuranii, antibioticele, antisepticele ș.a. [9]. Rezultate clare privind influența mărimii particulelor asupra eliberării și absorbției substanțelor din unguente, după cum demonstrează datele din literatura de specialitate, sunt obținute în studiul unguentelor-suspensii. Reducerea dimensiunilor particulelor acidului salicilic, hidrocortizonului, prednisolonului de la 100-125 μm până la 2-10 μm mărește de 3-4 ori absorbția lor din unguente.

În lucrările dedicate studiului acțiunii substanțelor auxiliare asupra eficacității preparatelor medicamentoase se acordă o atenție deosebită excipienților folosiți în tehnologia creării unguentelor, cremelor și gelurilor. Excipienții, alături de proprietățile substanțelor medicamentoase, au un rol important în difuziunea percutanată a principiilor active, acestea trebuie să asigure o bioadeziune optimă la aplicare pe piele sau mucoase fără separare de faze.

Substanțele auxiliare pot fi clasificate în funcție de origine, rol și destinație. După originea

lor, substanțele auxiliare se clasifică în: substanțe naturale; substanțe sintetice; substanțe semisintetice; produse biotehnologice. Iar după destinația lor, în: materiale de bază, stabilizatori; promotori de penetrație; prolongatori; aromatizanți ș.a. [2].

O problemă importantă în cazul unguentelor este determinată de afinitatea substanțelor active pentru excipient. Inertitatea chimică a unei baze determină, într-o măsură considerabilă, stabilitatea întregii compoziții [11]. Potențialele interacțiuni dintre medicamente și excipienți pot afecta proprietățile chimice, fizice, terapeutice și stabilitatea formei de dozare prin reacții de oxidare, izomerizare, fotoliză, polimerizare etc. Pentru determinarea

compatibilității dintre medicament și excipient, se utilizează metode de analiză termică, precum calorimetria cu scanare diferențială, termoanaliza gravimetrică, analiza termică diferențială și alte metode analitice, inclusiv cele cu difracție de raze X. Selectarea calitativă și cantitativă a excipienților se efectuează prin intermediul conceptului calității prin design, prin identificarea atributelor critice și a parametrilor de proces într-un spațiu proiectat la computer [11].

În prezent, pentru a asigura calitatea, stabilitatea și eficacitatea formelor semisolide, se utilizează o gamă largă de excipienți (v. tabelul) [12, 13].

Componente de actualitate în formularea produselor topice

Funcționalitatea componentelor	Descrierea componentelor	Exemple
Baza de unguent emolient / rigidizant / unguent	Materiale principale de formare a structurii pentru forma de dozare semisolidă. Pe baza compoziției și a caracteristicilor lor fizice, farmacopea clasifică bazele de unguent în: hidrocarburi (baze oleaginoase), baze de absorbție, baze nemiscibile cu apa și baze solubile în apă.	Lanolină hidrică, lanolină anhidră, alcooli lanolină, ceară microcristalină, parafină, petrolatum (vaselină), polietilenglicoli, acid stearic, alcool stearil, ceară albă, ceară galbenă, ceară de carnauba, alcool cetilic, ceară de ester estetic, ceară emulsionantă
Agent emulsionant / agent de solubilizare	Surfactanți folosiți pentru a reduce tensiunea interfacială și a stabili bazele emulsive; pentru a îmbunătăți umectarea și solubilitatea materialelor hidrofobe.	Polisorbat 20, polisorbat 80, polisorbat 60, poloxamer, ceară emulsionantă, monostearat de sorbitan, monooleat de sorbitan, lauril sulfat de sodiu, monostearat de propilen glicol, eter de etilen glicol monoetil, sodiu docusat
Umectant (polioli)	Promovează reținerea apei în sistem.	Glicerină, propilenglicol, polietilenglicol, soluție de sorbitol; 1, 2, 6 hexanetriol
Agent de îngroșare / gelifiere	Crește vâscozitatea. Materiale principale pentru formarea structurii gelurilor	Carbomer, metil celuloză, sodiu carboxil metil celuloză, carrageenan, dioxid de siliciu coloidal, gumă de guar Hidroxiopropil celuloză, hidroxiopropil metil celuloză, gelatină, oxid de polietilenă, acid alginic, alginat de sodiu, silice fumată
Conservant	Previne creșterea microbiană.	Acid benzoic, propil paraben, metil paraben, imidurea, acid sorbic, sorbat de potasiu, clorură de benzalconiu, acetat de fenil mercuric, clorobutanol, fenoxietanol
Intensificator de penetrare	Crește permeabilitatea prin promovarea difuziei, compartimentării sau solubilității medicamentoase a unui ingredient activ prin stratul cornos.	Propilenglicol, etanol, alcool izopropilic, acid oleic, polietilenglicol
Agent de chelare	Leagă ionii de metal pentru a reduce la minimum degradarea catalizată de metal și pentru a îmbunătăți efectul de conservare.	Tetraacetat de etilenă diamină
Antioxidant	Pentru a minimiza deteriorarea oxidativă.	Hidroxianizol butilat, hidroxitoluen butilat
Agent de acidifiere / alcalinizare / tamponare	Menține un pH corespunzător formei de dozare.	Acid citric, acid fosforic, hidroxid de sodiu, fosfat de sodiu monobazic, trolamină
Vehicul / solvent	Facilitează dispersia și / sau dizolvarea substanței medicamentoase active.	Apă purificată, hexilenglicol, propilenglicol, alcool oleic, carbonat de propilenă, ulei mineral

Pentru a mări permeabilitatea substanțelor medicamentoase, precum în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene (indometacină, diclofenac, fenilbutazonă, ketoprofen ș.a.), se folosesc ca vehicul baze emulsive ulei/apă în asociere cu promotori de penetrare, astfel intensificând ajungerea fragmen-

telor active farmacologic la receptori. Absorbția substanțelor crește în măsura în care există o fază uleioasă și este favorizată penetrația în profunzime prin pansamente ocluzive.

Antihistaminicele receptorilor H₁ și H₂ trebuie administrate local în hidrogel de hidroxipropilmetil-

celuloză, care actualmente reprezintă o materie de elecție pentru crearea gelurilor farmaceutice [15], în hidrogel de carbomer și cromoglicat de sodiu pentru a evita reacțiile de sensibilizare.

Substanțele tensioactive, folosite ca adjuvanți pentru preparatele topice, pot avea efect asupra penetrării prin micșorarea tensiunii interfaciale și prin mărirea solubilității aparente. Pentru a determina capacitatea de penetrare a substanței medicamentoase prin membranele celulare, actualmente sunt aplicate pe larg metode *in vitro*, cu utilizarea celulelor de difuzie, analiza paralelă a permeabilității membranei artificiale (piele-PAMPA) și *tape-strippingul* [8].

În funcție de natura bazei de unguent, s-a stabilit următoarea ordine de cedare a substanțelor medicamentoase: baze de unguent hidrocarburi < baze de unguent grăsimi animale și vegetale < baze de unguent emulsive de tip apă/ulei < baze emulsive de tip ulei/apă < baze de unguent hidrofile.

Pe parcursul mai multor ani (1991-2020), la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică și la Catedra de tehnologie a medicamentelor de la USMF Nicolae Testemițanu se desfășoară studii referitor la modificarea compușilor nitrofuranici, determinarea disponibilității farmaceutice, activității microbiologice a substanțelor medicamentoase sub formă de unguente [1, 4, 17].

Predispunerea spre o cedare mai înaltă a substanțelor din excipienții hidrofilii a fost demonstrată și pentru compuși nitrofuranici, care, formulați topic pe bază de PEG-uri, cedează substanțele active mai bine în comparație cu cele preparate pe excipienți grași [5]; la fel și griseofulvina micronizată, administrată topic, are o cedare mai înaltă dacă e preparată pe PEG 4000.

Un alt factor farmaceutic este tehnologia de preparare a formulărilor semisolide, care are la bază crearea unor sisteme disperse din substanțele active și auxiliare ce pot fi introduse în baza de unguent în mai multe moduri: a) prin *dizolvare*, obținându-se unguente soluții; b) prin *emulsionare*, obținându-se unguente emulsii; c) prin *suspendare*, obținându-se unguente suspensii, d) prin *mixajul* acestora, obținându-se unguente polifazice. Unguentele-soluție conțin substanța medicamentoasă sub formă de dispersie moleculară, de unde este bine absorbită, dacă afinitatea ei este mai mare pentru piele și baza de unguent o cedează ușor; unguentele-suspensie conțin substanța medicamentoasă insolubilă în baza de unguent, care este cedată ușor, iar absorbția va depinde de mărimea particulelor și de gradul de solubilitate; unguentele-emulsii asigură o distribuție uniformă a substanțelor solubile în ambele faze.

Astfel, acidul salicilic are acțiune moderată când este suspendat în baze grase, în baze emulsive apă/ulei are acțiune cheratolitică intensă [14]; crema ce conține 1% hidrocortizon dizolvat prezintă o activitate vasoconstrictoare mai mare decât crema cu hidrocortizon dispersat sub formă de suspensie [7].

Unele substanțe medicinale, datorită bunei solubilități în apă, sunt introduse în unguente după tipul suspensiei, deoarece dizolvate în apă fie își pierd efectul terapeutic, fie prezintă toxicitate la dizolvare. Antibioticele sunt inactivate cu ușurință în prezența apei, de aceea unguentele sunt preparate pe baze de absorbție de natură lipofilă – petrolatum: lanolină anhidră, în proporție de 6: 4. Sulfatul de zinc, resorcina ș.a., atunci când sunt dizolvate în apă, sunt absorbite rapid în sânge, ceea ce poate duce la efecte toxice asupra organismului și la necroză tisulară.

Din cele expuse putem concluziona că factorii fizico-chimici ai substanței medicamentoase active, substanțele auxiliare și tehnologia de preparare au un rol foarte important pentru eficacitatea și biodisponibilitatea unguentelor, iar varietatea excipienților utilizați în formularea produselor topice trebuie să fi argumentată fundamental atât farmacotehnic, cât și din punct de vedere dermatologic în raport cu stadiul îmbolnăvirii, simptomele leziunilor, tipul de piele etc.

Concluzii

Pentru obținerea efectului terapeutic dorit al unguentelor, o cerință importantă este eliberarea substanțelor medicamentoase din excipienți, absorbția prin membrane și transportul acestora la locul de acțiune.

Activitatea substanțelor medicamentoase în unguente depinde de un șir de factori: starea fiziologică și proprietățile fizico-chimice ale componentelor pielii, proprietățile substanțelor active, factorii farmaceutici (starea chimică și cea fizică a substanței medicamentoase; natura și cantitatea substanțelor auxiliare; procedeele tehnologice aplicate) etc.

Analiza literaturii de specialitate denotă importanța acțiunii factorilor farmaceutici asupra eficacității terapeutice a unguentelor.

Bibliografie

1. Babără D. *Elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a formelor medicamentoase cu izohidrafural*: tz. dr. șt. farm. Chișinău, 1997.
2. Buhe L., Kolinski R., Westenberger B. Topical drug classification. In: *International Journal of Pharmaceutics*. 2005, vol. 295, pp. 101–111.
3. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. *Biofarmacie și farmacocinetică*. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
4. Donici E. *Elaborarea, analiza și standardizarea formelor farmaceutice combinate cu conținut de izohidrafural*: tz. dr. șt. farm. Chișinău, 2019.

5. Guranda D., Polișciuc T., Ciobanu C. ș.a. Perspectivele utilizării nitrofuranilor în tratamentul plăgilor. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2019, nr. 1-4, pp. 59-62.
6. Kaiser R., Pramod K., Shanti R. Polymorphism: The phenomenon affecting the performance of drugs. In: *Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. Open Access.
7. Kerryn A., Barnes G., Barnes T. Increased bioavailability of hydrocortisone dissolved in a cream base. In: *Australasian Journal of Dermatology*. 2015, vol. 56, pp. 30-34.
8. Lehman P.A., Franz T.J. Assessing topical bioavailability and bioequivalence: a comparison of the in vitro permeation test and the vasoconstrictor assay. In: *Pharm. Res.* 2014, vol. 31, pp. 3529-3537.
9. Popovici I., Lupuleasa D. *Tehnologie farmaceutică*. Tratat, vol. 1, ed. a 2-a. București: Editura Polirom, 2011. 720 p.
10. Popovici I., Lupuleasa D. *Tehnologie farmaceutică*. Tratat, vol. 2. București: Editura Polirom, 2008. 1071 p.
11. Rong-Kun C., Raw A., Lionberger R. et al. Development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. In: *AAPS J.* 2013, vol. 15, nr. 1, pp. 41-52.
12. Semkina O.A., Dzhavakhyan M.A., Levchuk T.A., et al. Auxiliary substances used in technology of soft medicinal forms: ointments, gels, liniments, and creams (a review). In: *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005, vol. 39, nr. 9, pp. 497-499.
13. Tarun Garg, Goutam Rath, Amit K. Goyal. Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery. In: *Drug Delivery*. 2015, vol. 22, nr. 8, pp. 969-987.
14. Vicaș L.G. *Tehnică farmaceutică*. Editura Universității din Oradea, 2006. 457 p.
15. Vlaia L., Coneac G., Olariu I. Cellulose derivatives-based hydrogels as vehicles for dermal and transdermal drug delivery. In: *Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels*. Chapter 7. Intech, 2016, pp. 159-200.
16. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. *Технология лекарств*. Харьков, 2006, с. 41-48.
17. Панина Т.П., Истранов Л.П., Чех А.П., Заплитная С.В. Опыт получения мази фурацилина на коллагеновой основе. В: *Тезисы докладов Всесоюзной научной конференции*. Кишинев, 1991, с. 72.

Diana Guranda, conferențiar universitar,
Catedra de tehnologie a medicamentelor,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 22205466, +373 67101107;
e-mail: diana.guranda@usmf.md