

## CAPITOLUL XI

# Forme farmaceutice lichide pentru aplicații cutanate

Prof. Univ. Dr. Ileana Cornelia Cojocaru

### 1. Definiții și generalități

Preparatele dermice sunt forme farmaceutice lichide, semisolide sau solide destinate administrării pe piele atât în scop terapeutic, profilactic sau curativ (dermatologic), cât și de protecție față de noxe sau de îngrijire și de întreținere (dermocosmetice).

Pe calea cutanată sau dermică se pot administra diferite forme farmaceutice lichide, semisolide sau solide, care sunt denumite în general forme topice, forme dermice sau forme cutanate.

Denumirea acestora provine fie de la cuvântul grecesc *derma*, -atos = piele, fie din latinescul *cutis*, -is = piele.

Aceste preparate cuprind o varietate mare de forme farmaceutice: soluții, soluții peliculogene, emulsii, suspensii, aerosoli, spume, unguente, emplaste, pulberi și ocupă cca 4,09% din totalul formelor farmaceutice utilizate în terapeutică, proporția fiecăreia din aceste forme fiind prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1.** Repartiția dermopreparatelor pe forme farmaceutice

Forma farmaceutică	%
Creme	41,4
Unguente	32,4
Loțiuni tip soluție	10,2
Loțiuni tip emulsie și suspensie	7,68
Aerosoli	3,16
Pudre	2,39
Săpunuri și detergenți	1,15
Șampoane	1,03
Geluri	0,57
Alte forme (spume)	0,27

Supl. 2004 al FR X și Ph. Eur. 6<sup>th</sup>, prevăd cinci monografii de generalități:

- „Preparate lichide pentru aplicare cutanată”;
- „Preparate semisolide pentru aplicare cutanată”;
- „Pulberi pentru aplicare cutanată”;
- „Sisteme terapeutice transdermice (STT)”;
- „Spume medicamentoase”.

În acest capitol ne vom referi numai la prima grupă de forme farmaceutice lichide, ca soluții de uz extern, definite astfel: „preparate cu viscozitate variabilă, destinate aplicării pe piele (inclusiv pe pielea capului) sau unghii, în vederea unei absorbții locale sau transdermice de substanțe active” („Preparate lichide pentru aplicații cutanate”, *Praeparationes liquidae ad usum dermicum*, FR X, supl. 2004). Sunt soluții, emulsii sau suspensii care pot conține una sau mai multe substanțe active într-un vehicul corespunzător. Aceste preparate pot conține conservanți antimicrobieni corespunzători, antioxidanți și alți excipienți precum stabilizanți, emulgatori, agenți de creștere a viscozității.

Atunci când preparatele lichide pentru aplicații cutanate sunt condiționate în recipiente presurizate, acestea trebuie să corespundă prevederilor din monografia: „Preparate farmaceutice presurizate”.

Preparatele destinate aplicării pe pielea grav lezată trebuie să fie sterile.

În practică se utilizează frecvent următoarele forme farmaceutice lichide:

- *spirituri* (lat. *spiritus*, -i = spirit, suflet), soluții alcoolice de diferite concentrații, incolore sau colorate (numite impropriu și tincturi, de exemplu, tinctura de iod, din lat. *tingo*, -ere = a colora, a vopsi), destinate administrării pe piele, sub formă de fricțiuni, pensulații sau gargarisme (diluare cu soluții apoase);
- *mixturi* (lat. *mixtura*, -ae = amestec), soluții cu compoziție complexă și dispersii eterogene lichide de tipul suspensiilor, numite și mixturi agitante, destinate administrării pe piele și mucoase;
- *loțiuni* (lat. *lotio*, -onis = spălătură, din *lotus*, -a, -um = spălat), soluții apoase sau în cosolvenți, utilizate extern (piele) pentru umectarea sau spălarea feței, mâinilor, părului, pielii capului, de exemplu, loțiuni de față, loțiuni capilare, loțiuni de demachiat, de întreținere și de igienă a pielii.

Supl. 2004 al FR X înscrie câteva categorii de preparate lichide pentru aplicații cutanate:

- *șampoane* (engl. *shampoo* = șampon, săpun lichid și *shampooing* = șampon, spălatul capului, din lat. *sapo*, -onis = săpun), preparate lichide sau semisolide destinate aplicării pe pielea capului, fiind îndepărtate prin limpezire cu apă.



Prin fricționare cu apă formează în general spumă. Șampoanele sunt emulsii, suspensii sau soluții. Ele conțin, în general, agenți tensioactivi;

- *spume pentru aplicații cutanate* (lat. *spuma*, -ae = spumă), fac parte din formele farmaceutice eterogene, aerodisperse; ele trebuie să corespundă prevederilor monografiei „Spume medicamentoase”.

Administrarea pe piele a soluțiilor oferă anumite *avantaje*:

- soluțiile pot conține dizolvate o gamă largă de substanțe medicamentoase, ele reprezintă un procent mare de preparate farmaceutice fabricate industrial;
- se pretează la fabricație în instalații automatizate cu randament mare;
- în soluții se pot asocia diferite substanțe auxiliare, conservanți, solubilizanți, coloranți, surfactanți, agenți de parfumare etc.;
- se aplică ușor pe piele, cu sau fără fricție, pensulații și permit o etalare uniformă a preparatului, comparativ cu formele eterogene: emulsii sau suspensii;
- soluțiile alcoolice, după evaporarea solventului lasă pielea uscată și pe ea un film foarte fin de pulbere.

Dintre *dezavantaje* enumerăm:

- ocupă volum mare și prezintă masă mare, ceea ce necesită echipament de fabricație adecvat, recipiente de condiționare, spații mari de depozitare și transport dificil al recipientelor (de sticlă);
- stabilitatea unor substanțe medicamentoase în formă de soluție este cea mai scăzută;
- solventii volatili se pot evapora;
- soluțiile (care conțin apă) sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor și necesită adăugarea de conservanți.

## 2. Istoric

Soluțiile de uz extern, aplicate pe piele au fost printre primele forme farmaceutice utilizate în terapeutică de omul primitiv. Primul solvent utilizat a fost apa și uleiurile vegetale, iar mai târziu alcoolul, după descoperirea preparării lui de către arabi.

Date scrise despre soluții există încă din Antichitate, privind prepararea și utilizarea lor. Soluțiile au fost oficializate încă din 1862, în prima ediție a FR, sub formă de exemple, fără monografia de generalități.

Monografia de generalități *Solutiones* este înscrisă în FR ed. a IX-a, din 1976, care realizează o delimitare între soluții și ape aromatice; această monografie este menținută și de FR X, 1993. Supl. 2004 al FR X separă soluțiile în funcție de calea de administrare, introducând monografia: „Preparate lichide pentru aplicații cutanate” și delimitează preparatele aplicate pe piele de acelea aplicate pe mucoase și pe calea orală.

## 3. Clasificare

Soluțiile pentru aplicații cutanate pot fi clasificate în funcție de criterii variate:

### • *compoziție și rol*:

- soluții medicamentoase;
- soluții cosmetice și de protecție;

### • *natura solventului*:

- soluții apoase;
- soluții uleioase;
- soluții alcoolice și hidroalcoolice;
- soluții cu vehicul compus: alcool-glicerinate, etero-alcoolice;
- soluții cu solvenți anhidri: acetona, propilenglicol, polietilenglicoli (PEG-uri) lichizi;

### • *modul de administrare*:

- soluții administrate cu sau fără fricție, pensulații;
- aerosoli presurizați cu efect medicamentos sau cosmetic;
- comprese umede;
- băi medicamentoase cu acțiune locală sau generală;
- colodii (pentru lipit pansamente).

## 4. Calea de administrare

Soluțiile se administrează pe calea cutanată (piele) pentru o *acțiune locală*. Sunt și forme farmaceutice moderne, care conțin soluții, ca de exemplu sistemele terapeutice transdermice (STT-uri) care se aplică pe piele și prezintă o *acțiune generală*.

Organul cutanat, *pielea*, reprezintă până la 20% din greutatea corporală, aproximativ 9 kg, având o suprafață medie de 1,8 m<sup>2</sup>, iar din punct de vedere morfohistologic are trei straturi: *epidermul*, *dermul* sau corionul și *hipodermul* (fig. 1), care au grosimi variabile.

*Epidermul* este de natură epitelială, cu o grosime variabilă (între 6 și 36 μm) și de 1 mm palmo-plantar. De la suprafață spre interior se subdivide în 6 straturi:

- *stratul cornos, de descumare*, format din plăcuțe cornoase, uscate, care se exfoliază continuu;
- *stratul cornos* – format din celule turtite, anucleate și cu peretele celular îngroșat, ce conține aproximativ 50% keratină;
- *stratul lucios* – vizibil mai ales palmo-plantar, cu celule anucleate, care conțin granule fine de lipide (elaidină), ce reflectă radiația luminoasă;
- *stratul granulos* – cca 6 rânduri de celule viabile, cu nucleu, care conțin keratohialină (complex de lipoproteine și mucopolizaharide);
- *stratul spinos* (acantos, filamentos sau stratul mucos MALPIGHI), bine dezvoltat (cca 20 de rânduri de celule viabile, cu nucleu și mitocondrii cu numeroase enzime);
- *stratul bazal, germinativ* – constituit dintr-un rând de celule cilindrice, între care sunt inserate *melanocitele*. Stratul bazal are rol în regenerarea straturilor superioare ale epidermului, iar melanocitele sintetizează melanina, pigmentul cu rol în fotoprotecție.

*Dermul* este de natură conjunctivă, constituit din *dermul papilar* (1/5 din derm) și *dermul reticular* sau *dermul propriu-zis* (4/5 din derm). În derm sunt inserate în substanța fundamentală fibroblastele, fibre de reticulină, de elastină, de collagen, glandele sebacee, segmentele mediane ale glandelor sudoripare, partea mediană a



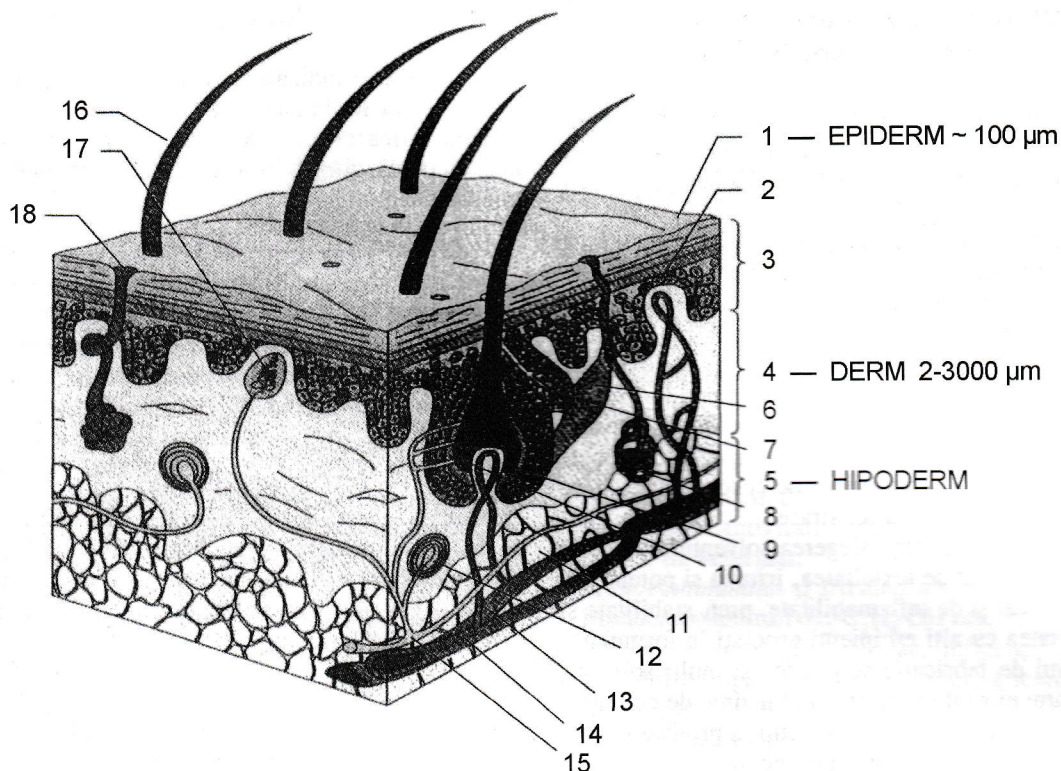


Fig. 1. Structura pielii

1. strat scuamos / strat cornean (*stratum corneum*); 2. strat bazal / strat germinativ (*stratum germinativum*); 3. epiderm;  
4. derm; 5. hipoderm / strat subcutanat; 6. mușchi pilomotor; 7. glandă sebacee; 8. glandă sudoripară; 9. folicul pilos;  
10. terminație nervoasă liberă; 11. țesut adipos; 12. nanoreceptor (receptor pentru presiune); 13. venulă; 14. arteriolă;  
15. nerv; 16. corpul firului de păr (partea externă a firului de păr); 17. receptor senzorial (pentru atingere); 18. por

foliculului pilos, fibre nervoase și vase sanguine. Glandele sudoripare și cele sebacee străbat epidermul până la suprafața pielii. În dermul papilar se găsesc *mastocitele* (ce depozitează histamina și serotonina) și *histocitele* (cu activitate fagocitară și de sinteză a anticorpilor).

*Hipodermul* de natură conjunctivă se mai numește și țesutul adipos subcutanat. Conține numeroase adipocite bogate în lipide (rezervă de energie) cu rol în reglarea termică și protecție mecanică. Mai conțin provitamină D,  $\beta$ -caroten, foliculul pilos și glomerulii glandelor sudoripare, numeroase vase și nervi.

Pielea e un organ complex, în corelație cu întregul organism și prezintă funcțiile sistematizate în tabelul 2.

O funcție importantă, ce derivă din cea exteroceptoare, este permeabilitatea pielii. Pielea este considerată ca un gel protejat de o dublă barieră situată peste stratul cornos: filmul hidrolipidoproteic și bariera hidroelectrolitică (mantaua acidă a lui Marchionini), a cărei proveniență este secreția glandelor sudoripare și sebacee și care are un pH = 4,2-5,6.

Structura histologică a pielii, anexele organului cutanat și funcțiile relevante ale pielii vor fi descrise pe larg în volumul 2, cap. XXIX: „Forme farmaceutice bioadezive”.

Tabelul 2. Funcțiile principale ale pielii

1. Reținere a fluidelor și țesuturilor corpului, organ de protecție, barieră mecanică	3. Recepție pentru stimuli externi (funcție exteroceptoare): a. tactili; b. dureroși; c. senzație termică; d. permeabilitate.
2. Protecție față de stimuli externi (funcție barieră): a. barieră mecanică; b. barieră microbiană; c. barieră chimică; d. barieră contra radiațiilor; e. barieră termică; f. barieră electrică.	4. Sintează și metabolism
	5. Funcție de termoreglare
	6. Funcție secretorie
	7. Reglarea presiunii sanguine
	8. Identificarea între specii și/sau atracție sexuală
	9. Funcție imunitară



## 5. Formularea preparatelor pentru aplicații cutanate

Toate problemele prezentate la formularea soluțiilor pentru uz oral din cap. IX sunt întâlnite și în formularea preparatelor farmaceutice sub formă de soluții pentru aplicații cutanate.

În funcție de scopul terapeutic urmărit, de efectul local (topic) sau general (sistemic) se aleg substanțele medicamentoase pe baza proprietăților fizico-chimice și biofarmaceutice, adjuvanții (vehicul, solubilizanti modificatori de pH, agenți de creștere a viscozității, antioxidanți, chelatanți, conservanți antimicrobieni, promotori de absorbție etc.) pentru rezolvarea problemelor farmacotehnice, de stabilitate și biodisponibilitate, o tehnologie de preparare adecvată și recipiente de condiționare, corespunzătoare modului de administrare.

Este important ca pentru alegerea solventului adecvat să se țină seama atât de toxicitatea, iritația și potențialul sensibilizant, cât și de inflamabilitate, preț, stabilitate și compatibilitatea cu alți excipienți asociați în formulare.

În procesul de fabricație se pot folosi mulți solvenți, dar unii dintre ei sunt eliminați total înainte de condiționarea soluției și deci nu vor fi prezenți în produsul final. Astfel sunt: acetona, cloroformul etc.

În principal, formularea unei soluții de uz extern (piele) are aceleași obiective generale ca la soluțiile de uz intern:

- realizarea solubilității dorite;
- stabilitatea substanțelor medicamentoase în soluție;
- asigurarea caracterelor subiective;
- inocuitate, toleranță, eficiență terapeutică.

## 6. Materii prime

Pentru prepararea soluțiilor de uz extern aplicate pe piele se pot utiliza următoarele materii prime:

- substanțe medicamentoase;
- substanțe auxiliare:
  - solvenți, cosolvenți;
  - adjuvanți și aditivi;
- materiale și recipiente de condiționare.

### 6.1. Substanțe medicamentoase

Acestea trebuie să îndeplinească toate condițiile de puritate prevăzute de farmacopee și normale în vigoare. Se utilizează substanțe medicamentoase din clase terapeutice variate, ca: antimicrobiene, antimicotice, antiinflamatoare, antipruriginoase, astringente, cheratolitice, epitelizante, revulsive, de protecție contra noxelor industriale, fotoprotectoare etc.

### 6.2. Substanțe auxiliare

#### 6.2.1. Solvenți

În principal se utilizează: apă, alcool de diferite concentrații, uleiuri vegetale, glicerina în amestec cu apa și alcoolul, alcool-eter, alcool-acetonă, propilenglicol,

polietilen-glicoli (PEG-uri) lichizi, parafină lichidă, ulei de silicon ș.a.

Unii solvenți indicați pentru uz intern (calea orală) și uz extern (piele și mucoase) au fost descriși în cap. IX la „Forme farmaceutice lichide pentru uz oral”, astfel sunt: apa, alcoolul, glicerolul, propilenglicolul, uleiurile vegetale, parafina lichidă.

#### *Alcoolul etilic (Alcoholum, Alcoholum dilutum, FR)*

Este un bun solvent pentru substanțele insolubile în apă, are și proprietăți antiseptice și dezinfectante. Aplicate pe piele, din soluțiile alcoolice se evaporă alcoolul și pielea rămâne uscată, acoperită de un strat foarte fin de pulbere. Fiind un solvent inflamabil, se va depozita și transporta cu atenție.

#### *Glicerolul (Glycerolum, FR X)*

Datorită hidrofiliei sale mari se utilizează ca *umectant* și *emolient*, în unele forme farmaceutice lichide, pentru a evita evaporarea apei, iar datorită viscozității ridicate, acesta aderă la piele și mucoase, menținând umiditatea la suprafață.

Are rol *protectiv* asupra tegumentelor, antiflogistic în aplicații topice: loțiuni, paste, hidrogeluri.

Sub formă anhidră poate produce deshidratarea țesuturilor, având acțiune caustică, fapt ce impune utilizarea de material protector pentru operatorii din industria farmaceutică.

Unele farmacopei prevăd glicerol diluat, o soluție apoasă cu 87% glicerol în volume care se utilizează ca *umectant* și *emolient*.

Este incompatibil cu agenți oxidanți: acid azotic, permanganat, peroxizi și cu agenții coloranți.

Cu acidul boric formează complexul solubil gliceroboric, ce are reacție acidă.

#### *Propilenglicolul (Propylenglycolum, FR X)*

Se administrează în preparate de uz extern pe piele, având o bună capacitate de izolare a substanțelor active și aderare pe piele, datorită viscozității crescute și pentru a preveni uscarea (datorită higroscopiei mari).

Acțiunea de dizolvare asupra grăsimilor pielii este de circa 11 ori mai mare decât a glicerinei. Este bine tolerat de mucoasele auriculară și vaginală.

#### *Polietilen-glicolii lichizi (Macrogola, FR X)*

Sinonime: macrogoli, carbowax-uri, PEG-uri.

Acest solvent se indică mai ales pentru uz extern și în cosmetică, datorită viscozității ridicate și higroscopiei, având acțiune siccativă, astringentă. Sunt incompatibili cu acidul salicilic, sărurile coloidale de argint, sulfamide.

#### *Uleiurile vegetale*

Sunt produse nevolatile, care constau în principal din esteri ai acizilor grași cu glicerolul. Se utilizează ca solvenți pentru substanțele lipofile, în soluții de uz extern.

- *Uleiul de măsline* se utilizează în soluții de uz extern, emulsii și unguente.
- *Uleiul de migdale* se utilizează în preparatele cosmetice.
- *Uleiul de in* – produsul este uleiul gros obținut prin presarea la rece a semințelor plantei *Linum usitatissimum*, familia *Linaceae*, în care conține 30-45% ulei. Lichid



dens, transparent, galben-auriu, gust dulceag, miros slab particular.

Este un ulei format din gliceridele acizilor: linolic, ionilenic, oleic, miristic, stearic și palmitic.

Prezintă proprietăți sicative (la aer formează o peliculă, care se întărește în timp). Se utilizează extern, are rol cicatrizant datorită acizilor grași nesaturați și esterilor etilici ai acidului linoleic, cunoscuți și sub denumirea de vitamina F.

- **Uleiul de ricin**

Se utilizează atât ca vehicul pentru substanțele lipofile, dar și cu caracter hidrofil, cât și pentru prepararea altor forme farmaceutice: soluții injectabile, emulsii, unguente, globule, capsule gelatinoase, loțiuni de uz extern și mai ales în cosmetică.

- **Uleiul de avocado**

Se obține din pulpa uscată a fructelor de *Persea gratissima*, avocado, plantă tropicală și subtropicală; pulpa conține 70-75% ulei de culoare verzuie transparentă și cu reflexe roșii.

Conține o proporție mare de gliceride ale acidului oleic și alți acizi ca: palmitic, stearic, linoleic; vitamine și provitamine liposolubile A, D, E și hidrosolubile B și C; are densitatea 0,912.

Se utilizează cu succes în cosmetică, are bune calități: toleranță cutanată, onctuoșitate, etalare facilă pe epiderm, capacitate de penetrare comparabilă cu cea a lanolinei, rezistență la autooxidare, dar are preț mare.

#### *Parafina lichidă*

Se folosește ca solvent pentru dizolvarea unor substanțe cu acțiune topică, este bine tolerat de piele. Datorită inerției chimice mari, formează pe piele un strat adeziv, perfect stabil, nelavabil cu apă.

Intră și în compoziția altor forme farmaceutice ca: emulsii, unguente, supozitoare, cosmetice etc.

#### *Alți solvenți*

- **Miristatul de izopropil și palmitatul de izopropil.** Sunt produse de sinteză cu caracter uleios. Se utilizează ca solvenți pentru produsele de uz extern, în special în loțiunile cosmetice, datorită viscozității scăzute și lipsei senzației de corp gras, calități care le fac plăcute la aplicare și bine tolerate pe piele.

- **Alcoolul izopropilic** este un solvent miscibil cu apa, eterul, cloroformul; are rol dezinfectant pentru piele. Este utilizat în loțiuni capilare și pentru piele.

- **Eterul (Aether FR X)**, sinonime: eter etilic, dietil-eter. Este un produs de sinteză, solvent nepolar, volatil și inflamabil, care își mărește polaritatea prin amestecare cu alcool. Se amestecă cu apa în proporție de 10%, este complet miscibil cu alcoolul, benzenul, cloroformul, uleiurile grase.

Dizolvă substanțe nepolare, lipide, uleiuri volatile, alcaloizi bază; este utilizat și la obținerea unor soluții extractive din plante. Alături de alcool se utilizează drept cosolvent pentru polimeri ca nitratul de celuloză (colodiu).

Fiind un solvent inflamabil și volatil (fierbe la 34-36°C), necesită o mare atenție la manipulare, transport și depozitare.

- **Acetatul de etil** este un lichid limpede, incolor, transparent, cu miros caracteristic; se dizolvă în apă (1:10),

este miscibil cu alcoolul, acetona, eterul, cloroformul, uleiurile fixe și volatile.

Se utilizează la prepararea esențelor artificiale și are rol de agent corector pentru gust și miros.

- **Acetona**, lichid transparent, volatil, mobil, inflamabil, cu miros caracteristic, miscibil cu apa, alcoolul, eterul, cloroformul și uleiurile volatile. Este un bun solvent pentru grăsimi, rezine. Se manipulează cu atenție.

- **Cloroformul** este un solvent nepolar, miscibil cu solvenți organici, are capacitate de dizolvare pentru grăsimi, uleiuri fixe și volatile, alcaloizi bază; este solubil în apă 0,5%; are și acțiune proprie: anestezic.

- **Dimetilsulfoxidul (DMSO)**, **dimetilformamida (DMF)** și **dimetilacetamida (DMA)** sunt solvenți sintetici, polari, utilizați pentru a favoriza penetrația prin piele a substanțelor, numiți și promotori de absorbție; pentru om se utilizează numai DMSO, ca vehicul pentru iodoxuridină, agent antiviral, ceilalți sunt toxici și se indică pentru uz veterinar.

- **Monoetanolamina și trietanolamina**

Monoetanolamina  $\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-OH}$  este un lichid incolor, vâscos, cu miros de amoniac, influențat de lumină, miscibil cu apa, acetona, alcoolul, glicerolul, cloroformul, nemiscibil cu eterul și uleiurile fixe.

Se utilizează ca solvent pentru uleiuri volatile și fixe, grăsimi. Cu acizii grași formează săpunuri de etanolamină, utilizate ca emulgatori în emulsii, loțiuni, creme. Trietanolamina  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3$  este un lichid incolor sau gălbui, vâscos, higroscopic, miscibil cu apa și alcoolul, fotosensibil, cu reacție ușor alcalină, bine tolerat pe piele. Se utilizează în loțiuni și cu acizii grași formează săpun de trietanolamină, emulgator tip L/H, neiritant și stabil.

#### 6.2.2. Adjuvanți și aditivi

Pentru realizarea soluțiilor se utilizează și alte substanțe auxiliare, în proporție mai mică decât solvenții-adjuvanți și aditivi cu diferite roluri: agenți de mărire a solubilității, de reglare a pH-ului (sisteme-tampon), viscozifianti, agenți pentru mărirea stabilității – conservanți antimicrobieni, antioxidanți, chelatanți (complexanți), coloranți, agenți de parfumare.

Parfumarea, în *preparatele de uz extern*, are ca scop optimizarea caracteristicilor organoleptice prin înlăturarea mirosului neplăcut al unor componente și prin obținerea unor senzații plăcute și mai ușor suportabile de către pacient.

De asemenea, în *preparatele cosmetice* se utilizează parfumarea cu diferiți agenți.

În medicament, utilizarea acestora este reglementată de farmacopee sau normele în vigoare, care prevăd lista cu conservanții și coloranții autorizați.

## 7. Tehnologia de preparare

Principiile de bază pentru prepararea soluțiilor de uz extern aplicate pe piele sunt aceleași ca la soluțiile de uz intern.

În farmacie se prepară un număr mic de soluții, cele mai multe sunt livrate din laboratoare de medicamente și industria farmaceutică.



În continuare vor fi redate o serie de tipuri de soluții pentru aplicare topică: loțiuni, comprese, sprayuri și băi.

Substanțele colorate și colorante (de exemplu, azotatul de argint, iodul, fenolul, permanganatul de potasiu ș.a.) se cântăresc pe sticlă de ceas sau celofan, cu lingurița din plastomer sau fildeș.

**Soluțiile alcoolice** se obțin prin dizolvarea substanțelor în alcool de diferite concentrații. Dacă nu se prevede concentrația de alcool, se va utiliza alcool concentrat 96% v/v.

În cazul în care se prescrie alcool diluat se va folosi alcool de 70% v/v.

Pentru dizolvarea substanțelor se poate aplica și procedeul „per descensum” (iod).

Pentru prepararea alcoolului de diferite concentrații se utilizează tabelele alcoolmetrice din farmacopee:

- **tabelul I:** Concentrația în alcool a amestecului de alcool și apă, la 20°C, în funcție de densitatea relativă;
- **tabelul II:** Prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă, la 20°C (în grame);
- **tabelul III:** Prepararea alcoolului de diferite concentrații prin amestecarea de alcool și apă, la 20°C (în mililitri).

La amestecarea alcoolului cu apa se are în vedere reacția exotermă, însoțită cu degajare de gaze și contracție de volum; această amestecare se va efectua atent, cu grijă (vezi „Alcoolul etilic”).

În cazul unor cantități mari de alcool se poate efectua măsurarea cu cilindrul gradat (100 g alcool = 120 mL).

**Soluțiile în glicerol** se prepară prin dizolvarea substanțelor medicamentoase, în recipiente uscate, la cald (acid boric, borax, anestezină, novocaină, fenazonă etc.) datorită viscozității mari a acestui solvent.

**Soluțiile uleioase** se prepară prin dizolvarea substanțelor în recipiente uscate, la rece sau la cald, în ulei.

Dizolvarea la rece se aplică substanțelor medicamentoase ușor solubile în ulei și celor volatile (camfor, mentol, timol, uleiuri volatile).

Unele substanțe se pot dizolva în eter, care se dispersează în ulei; prin încălzire pe baia de apă, eterul se evaporă.

După dizolvare pentru îndepărtarea particulelor nedorite din soluție, pentru a obține lichide limpezi, se aplică operația de filtrare.

Mecanismul filtrării și factorii care influențează viteza de filtrare au fost prezentați în cap. IX, la „Formularea soluțiilor”.

Soluțiile care se aplică pe pielea intactă, soluțiile cu antiseptice și dezinfectante se pot filtra și prin vată hidrofilă, tifon, care se spală cu apă distilată înainte de a începe filtrarea, în scopul de a îndepărta eventualele fibre care s-ar antrena în soluție.

Se aleg pâlnii de mărime adecvate volumului de soluții de filtrat, pentru a evita pierderile de lichid pe filtrul de vată sau tifon.

În final se presează cu bagheta de sticlă pe filtrul de vată sau tifon.

Soluțiile alcoolice se filtrează prin vată.

Soluțiile uleioase sau glicerolate se filtrează, dacă este necesar, la cald, prin hârtie de filtru uscată; operația este mai dificilă și durează un timp mai lung.

Pentru preparatele de uz extern (piele și mucoase) se aplică eticheta roșie cu mențiunea „EXTERN”.

## 7.1. Loțiuni medicamentoase

Sunt soluții într-un vehicul apos sau hidroalcoolic; pot fi și suspensii în aceeași solvenți sau emulsii de tipul L/H.

În general sunt destinate aplicării pe piele fără fricționare; pot fi denumite și pensulații.

În formula lor pot conține **umectanți** (glicerol) pentru a reține umiditatea pielii după aplicarea produsului sau alcool care se evaporă rapid, producând un efect de răcire și lăsând pielea uscată.

În general ele au o acțiune de suprafață și sunt propice în tratarea erupțiilor generalizate. Pentru a obține un efect persistent al loțiunilor se adaugă glicerină, propilenglicol sau coloizi hidrofilii.

• **Loțiuni antimicrobiene** – sunt folosite pentru dezinfectia pielii sănătoase și lezate (răni, arsuri, abcese, ulcere) sau tratamentul unor afecțiuni dermatologice: eczeme, acnee, psoriazis, intertrigo etc. Se folosesc substanțe oxidante, coloranți, săruri cuaternare de amoniu, compuși de mercur, de argint, chimioterapice:

– **substanțele oxidante** degajă oxigen în stare născândă: *peroxid de hidrogen*, *peroxid de zinc*, *permanganat de potasiu*; altele eliberează clor: *hipocloriții* (soluția Dakine – hipoclorit de sodiu), *cloramină T* (2%), iar altele degajă iod, *tinctura de iod* (soluția conține 2% iod – iodurat în alcool de 50°C sau *iodoforii* (iod – polividonă) în concentrație de 5%, 7,5%, 10% și 30%. Se folosesc pentru dezinfectia preoperatorie a pielii și în diverse dermatoze;

• **coloranții** – cei mai folosiți sunt: *verdele brilliant* 0,05-0,1%, *verdele malachit* 0,05%, *fluxina* 0,5-1% (soluția Castelanni), *cristal violet* 1%, *derivații de acridină* ca etacridina, în concentrație 0,1%;

– **fenolii și derivații clorurați ai acestuia**: *fenol* 1%, *clortimol* 1%, *hexaclorofenol* 0,5% – folosiți pentru dezinfectia pielii și tratamentul unor infecții cutanate;

• **sărurile cuaternare de amoniu**: *clorura de benzalconiu* 0,1-0,2%, *clorura de cetilpiridiniu* 0,1%, *clorura de decalinu* 0,1%;

• **compuși ai unor metale**: *azotatul de argint* 0,1%-0,5% (în arsuri pentru a preveni suprainfectarea), *colargol* 1-3%, *tiomersal* 0,1-0,5%, *fenosept* 0,1%, *mercurocrom* 2% (sarea disodică a 2,7-dibrom-4 hidroxi-mercurifluoresceină);

• **dintre antibiotice** se utilizează cele care datorită toxicității ridicate nu se administrează oral: *neomicina* 2%, *bacitracina* 2%, *kanamicina* 0,5%, *cloramfenicol* 0,5-3%, *fusidatul de sodiu* 2%, *mupirocina*.

Cu acțiune antimicrobiană se mai folosesc *ihthiolul* 10%, *gluconatul sau diacetatul de clorhexidină* 0,5-1%, *acetotartratul de aluminiu* și *acidul boric* 3% (sub formă de comprese doar pe pielea intactă).

• **Loțiuni antimicotice**

Afecțiunile micotice sunt din ce în ce mai frecvente din cauza contaminării cu micle patogene sau prin utilizarea abuzivă de antibiotice, corticosteroizi, îmbrăcăminte din fibre sintetice etc.

Dermatomicozele sunt provocate de *Dermatophytes spp.* (*Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporium*) sau blastomicete cum ar fi: *Cryptococcus*, *Candida albicans*.



Micozele pot fi: superficiale (dermatomicoze), micoze foliculare, onicomicoze și candidoze. Substanțele folosite în loțiuni cu efect antimicotic sunt: *iod, sulf, săruri cuaternare de amoniu, antibiotice antifungice* (nistatin, amfotericina B), *derivați imidazolici* (clotrimazol, miconazol, econazol, bifonazol, ketokonazol etc). Se mai folosesc *acid salicilic, benzoic asociat cu iod* (ca în soluția Sabouraud), *azotatul de argint* în soluție amoniacală (hidroxid diamino-argentic care pătrunde prin keratină), *sulfatul de zinc* 2% (soluția Schweitzer) sau 4% (în soluția D'Alibour) în asociere cu *sulfat de cupru* 1% și *camfor* (antipruriginos), *zinc-piritionul* (zinc-2-piridintiol) bun bactericid și antifungic folosit în loțiuni capilare în concentrație de 0,5-1%.

*Acizii alifatici* – *propionic* (ca sare de sodiu), *heptanoic, caprilic, sorbic, undecilenic* (sporicid) sau *undecilinatul de zinc* dau rezultate bune în diferite micoze.

#### • Loțiuni cu acțiune antiinflamatoare

În formularea acestor loțiuni se folosesc: *ulei volatil de mușetel, azulene, clorofilă, acid gliciric, hormoni corticosteroizi*. Aceștia au un efect rapid, fiind dizolvați în diferiți solvenți. Cu largi aplicații sunt: *acetatul de hidroclorizon* 1-2%, *prednisonul* 0,5-1%, *dexametazona* 0,025-0,1%, *betametazona fosfat* 0,1%, *triamcinolonul acetonid* 0,1%, *flucinololul* 0,2%, *fluorocortolonul* 0,5%. Se prescriu ca loțiuni lavabile utilizate în zonele acoperite de păr.

#### • Loțiuni cu acțiune antipruriginoasă

Pruritul apare prin excitarea plexului subepidermic ca urmare a eliberării enzimelor proteolitice, ca rezultat al unei iritații primare sau reacții alergice. medicația antipruriginoasă este un tratament simptomatic, fiind asociat la tratamentul etiologiei afecțiunii (urticarie, prurit senil, dereglări hepatobiliare, tulburări neuropsihice, scabia, infecții fungice (pitiriazis), pediculoza, psoriazis, dermatita seboreică, viroze cutanate (zona-zoster, varicela) etc.). Se pot folosi loțiuni cu substanțe ce atenuează senzația de prurit: *alcool benzilic* 2%, *mentol* 0,1-1%, *camfor* 0,5%, *gudroane* 1-5%, *anestezice locale* (procaină 0,5-1%, anestezină 1-2%, lidocaină 2-4%). Se pot folosi și anti-histaminice locale – *fenistil* 1% în gel sau *cromoglicat de sodiu* 10%.

#### • Loțiuni cu acțiune astringentă

Substanțele astringente precipită proteinele, întărind epiteliul, scad secrețiile, sunt decongestive, calmante. În diverse formulări se folosesc: *sulfat de cupru* 1%, *sulfat de zinc* 2-4%, *oxid de zinc* 10-30%, *acetotartrat de aluminiu, alaun, clorură de aluminiu hexahidrat* (în hiperhidroze), compuși ai bismutului – *azotat bazic de bismut* 10%, *galat bazic de bismut* 5% (*dermatol*), *acid tanic* 9% (în soluție hidro-glicero-alcoolică contra ragadelor) etc.

#### • Loțiuni cu acțiune keratolitică

Efectul keratolitic este necesar în:

- hiperkeratoze (psoriazis, eczeme, ihtioză, negi, bățături) pentru îndepărtarea depozitelor scuamoase;
- tratament prin exfoliere (*peeling*) al unor dermatoze (acnee; pete hiperpigmentate, efelide);

Sunt folosite următoarele substanțe: *acid salicilic* 5-10% singur sau asociat cu *rezocina* 2-5%, *acid lactic* 2% (sau singur 8-20%), *uree* 10-40%, *pirogalol*,  *$\beta$ -naftol*, *sulf* peste 2% etc.

#### • Loțiuni cu acțiune epitelizantă

Medicamentele epitelizante favorizează procesul de cicatrizare care prezintă două faze: proliferarea țesutului conjunctiv și apoi epidermizarea leziunii, marginal și prin insule. În răni ulcerate, arsuri se prescriu *extract de placentă* 3-5%, *alantoină* 2%, *vitamina A* 1 milion UI%, *heparină* 20.000 UI%, *ulei de pește* 5-10%, *hidrolizat de collagen* 3-5%, *ulei de germeni de porumb* sau *grâu* 5-10%, *vitamina F* 1-2% etc.

#### • Loțiuni cu acțiune revulsivă

Acestea normalizează circulația sangvină defectuoasă, în diferite afecțiuni: *alopecie, degerături, reumatism*. Se folosesc: *uleiul de terebentină* 5-10%, *acetona* 1-2%, *chinina* (clorhidrat), *pilocarpina* (clorhidrat) 1-2%, *nicotinalul de etil*, *de benzil* 2-3%, *tinctura de capsici* 3%, *nitroglicerina* 1%.

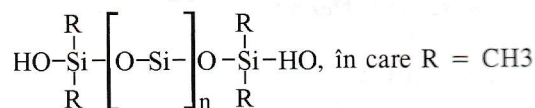
## 7.2. Loțiuni de protecție

Agentele fizico-chimice din mediul extern pot cauza dermatoze care reprezintă 60-70% din totalul bolilor profesionale și cca 10% din totalul afecțiunilor cutanate. De aceea se acordă o atenție deosebită preparatelor protectoare pentru piele, care se prezintă într-o gamă variată: soluții, emulsii, suspensii, creme, unguente, sprayuri. Acestea trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să asigure protecție față de substanțele nocive vizate;
- să nu se amestece cu noxele;
- să nu deranjeze procesul muncii;
- să formeze un film aderent care să reziste în timpul lucrului;
- să nu irite pielea sau să împiedice funcțiile fiziologice;
- să nu fie mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor.

Preparatele se pot clasifica în funcție de protecția asigurată în: loțiuni *hidrofobe, hidrofile, cu rol de barieră mecanico-chimică*.

• *Loțiunile hidrofobe* – folosesc ca ingrediente: *ulei de parafină, uleiuri vegetale, ulei de silicon* (polisiloxani) cu viscozitatea ( $\mu$ ) = 30-500 mPa·s.



Uleiurile de silicon sunt inerte chimic, netoxice, filmogene, hidrofobe, dar nu grase (nu împiedică oxigenarea pielii și transpirația). Se folosesc și macromolecule care formează filme aderente: *polietilena, polistirenul, poli-acrilat, derivați de celuloză* (acetobutirat de celuloză), *derivați acrilici*, dizolvate în alcool, alcool butilic, izopropilic, acetonă, cloroform, acetat de etil etc., iar ca plastifianți – *ftalat de butil, de benzil, adipat de izobutil, sebacatul de dizooctil, glicerol* etc. Se formulează ca sprayuri.



• *Loțiuni hidrofile* – folosite ca protecție de noxele hidrofobe (solvenți organici, coloranți, uleiuri minerale cu aditivi sulfurați, lacuri etc.). Noxele hidrofobe determină deshidratarea, descumarea pielii, acnee de ulei, scăderea pH-ului pielii înlesnind apariția de infecții.

• *Loțiuni cu rol de barieră mecanico-chimică* – conțin un agent de neutralizare a noxei (pentru sărurile hexavalente de crom se folosesc pentru complexare EDTA, sarea Mohr sau schimbători de ioni).

### 7.3. Loțiuni cosmetice

Dintre acestea mult utilizate sunt: *loțiuni fotoprotectoare* – radiațiile ultraviolete (UV) sunt: UVA 320-400 nm (UVA I 340-400 nm; UVA II 320-340 nm), UVB 290-320 nm, UVC 200-290 nm. Cele ce trec de ozon sunt UVB și UVA, (acestea sunt mai penetrante și cancerigene). Cele ce favorizează pigmentogeneza sunt UVA I (melanina acționând ca ecran). Unele substanțe fotoprotectoare acționează ca „ecran” (oprind radiațiile), iar altele opresc numai undele acționând ca „filtre” (absorb radiațiile cu lungimea de undă 290-320 nm și le lasă pe cele mai mari de 320 nm). În acest scop se folosesc: *tocoferolul* (vitamina E), *acid-ascorbic* 5%, *derivații collagenului*, *flavonele*, *acidul retinoic* 0,025% (previne keratoza actinică și pigmentarea), *cinamații de etil*, *de izoamil*, *metoxicinamati* (sunt totuși sensibilizanti), *derivați ai acidului paraaminobenzoic*, *derivați ai acidului salicilic* (mai ales salolul – salicilatul de fenil), iar ca substanțe ecran, *oxidul de zinc*, *dioxidul de titan micronizat*, *dimeticonul*.

### 7.4. Comprese umede

Aceste soluții au efect răcoritor; curăță pielea de cruste și scuame, asigurând drenarea afecțiunii supurând; sunt și antipuriginoase, sparg veziculele. În acest scop se folosesc soluții apoase izotonice sau hipertone: *soluții de aceto-tartrat de aluminiu* (Burovin), *soluția de permanganat de potasiu* 1:4.000, *soluția de azotat de argint* 0,1-0,5%, de *sulfat de magneziu* sau comprese cu ulei vegetal.

Compresele se aplică reci sau calde, acoperite sau neacoperite și se schimbă des. Cele acoperite produc înmuierea crustelor, dar nu sunt răcoritoare. Se aplică timp de jumătate oră sau o oră dimineața și apoi seara. În timpul întreruperii se aplică un strat subțire de loțiune, ulei, unguent.

Compresele sunt indicate în dermatoze acute, inflamate, cu vezicații și secreții. Dezavantaj – sunt incomode.

### 7.5. Sprayuri topice

Aceste produse presurizate au o serie de avantaje:

- aplicare ușoară, rapidă, în strat uniform;
- se evită pierderile la aplicare;
- se evită contaminarea, menținându-se sterilitatea;
- conservare optimă (flacoane etanșe).

La aplicarea pe piele formează film în 30 secunde; conțin substanțe filmogene (derivați de celuloză, PVC, derivați poliacrilici) cu adaos de plastifianți și substanțe active: *sulfatul de neomicină*, *bacitracină*, *frameticină*, *polimixina B*, *acidul fusidic* etc. Dezavantaj: gazul propulsor poate da iritații.

### 7.6. Băi medicamentoase

Eficiența acestora a fost cunoscută încă din Antichitate (egipteni, perși, greci, romani).

Pentru băi se utilizează apă minerală, marină sau apă ce conține substanțe medicamentoase, în general calde (37-40°C), timp de 10-20 de minute. Pot fi urmate de băi reci (20°C) timp de 2-3 minute.

Se pot face băi totale sau de șezut, picioare, mâini, cantitatea variind de la 5-10 L la 100-200 L.

Apele minerale (naturale sau artificiale) au diverse compoziții: sulfuroase (de sodiu, de calciu), carbogazoase (bicarbonatul de sodiu, dioxid de carbon), un complex de săruri (apele marine în care predomină clorura de sodiu) sau termale, radioactive; sunt utilizate în reumatism, afecțiuni ginecologice, rahitism, tuberculoză osoasă, astenii, anemii etc.

Se mai folosesc: băi cu plante medicinale; băi cu nămol; băi cu gudroane.

• *Băile cu plante* în funcție de produsul vegetal folosit pot fi:

- *aromatice* – frunzele de rosmarin, mentă, salvie, isopul, șovârvul, pelinul, cimbrisorul de câmp, florile de gălbenele, levănțică, sulfina, busuiocul, rizomul de stânjenel, mugurii de pin, plop, florile de tei, florile de ienupăr etc.;
- *emoliente* – flori de lumânărică, nălbă, mușetel;
- *fortifiante* – coaja de salcie, frunzele de mentă, florile de lavandă, fructele de chimion;
- *stimulente* – mușetelul, socul, troscotul, valeriana;
- *revulsive* – făină de muștar;
- *sicative* – cu amidon sau tărate de grâu.

• *Băile cu nămol* – *peloterapia* (gr. *pelos* = nămol) se folosesc din Antichitate. Pelozii au o compoziție complexă (săruri anorganice, substanțe organice, fitohormoni, substanțe radioactive) și sunt utilizați în afecțiuni dermatologice, ginecologice, reumatologice.

• *Băile cu gudroane* pot conține:

- *ihtiol*;
- *ulei de terebentină*;
- *ulei de ienupăr*.

### 7.7. Mixturile

Alte lichide aplicate pe piele și mucoase sunt mixturile, cu o mică frecare. Solventul poate fi alcoolul, acetona sau eterul, care se evaporă rapid, lăsând pe piele un film care conține agentul activ.

Un agent de mărire a viscozității, ca glicerolul este adăugat adesea, pentru a asigura prelungirea contactului cu pielea.

### 7.8. Colodiile

Sunt preparate similare, care după evaporarea solventului lasă un film flexibil care menține substanța activă în contact cu pielea.

Filmul format este în mod obișnuit pe bază de nitroceluloză în amestec de solvenți alcool/eter sau alcool/acetona; adesea în formulare se adaugă un plasticizant, ca ulei de castor și un agent aderent ca rezina de colofoniu.

*Marcare, grupare, ambalare*

Soluțiile topice se condiționează și ambalează în același mod ca soluțiile de uz intern.



## 8. Depozitare, expediție și transport

Soluțiile de uz extern, aplicate pe piele se depozitează în locuri uscate, răcoroase, ferit de lumină.

Se transportă în aceleași condiții ca și celelalte soluții.

## 9. Caracterele și controlul calității

Sunt lichide limpezi, cu mirosul și culoarea caracteristice componentelor asociate.

Calitatea și controlul acestor preparate se apreciază folosind metode de control specifice formei farmaceutice (soluție, soluție extractivă, suspensie, emulsie, spray).

## 10. Biofarmacie. Biodisponibilitate

În cazul administrării *lichidelor pe calea cutanată* (piele) se urmărește în primul rând o acțiune locală, dar la diferite nivele: suprafața pielii, sub piele sau mai profund. Calea cutanată oferă și o acțiune generală sau sistemică.

Primul strat al pielii, stratul cornos (*stratum corneum*) prezintă o permeabilitate redusă pentru multe substanțe medicamentoase și este o barieră importantă, fapt de dorit la un produs de uz dermic, pentru o acțiune locală, dar pune probleme la obținerea unei acțiuni sistemice.

Funcția de barieră intensivă a pielii poate fi atribuită faptului că substanța medicamentoasă trebuie să treacă prin straturi hidrofile, lipofile și iar hidrofile, dispuse unul după altul.

Această funcție de barieră este determinată de lipidele polare și neutre, sfingolipide și colesterol.

Chiar și conținutul mic de apă din primul strat, la suprafața pielii (stratul cornos) poate face dificilă difuzia substanței medicamentoase.

Substanțele dizolvate molecular sunt cedate și se absorb cel mai bine prin piele.

Căile de pasaj prin piele sunt următoarele:

- pe căile transepidermice:
  - calea intracelulară;
  - calea intercelulară;
- prin anexele pielii:
  - pereții foliculilor piloși;
  - pereții glandelor sebacee;
  - pereții glandelor sudoripare;
  - prin porii pielii (cale foarte neînsemnată) (fig. 2).

Penetrația prin piele, pătrunderea intradermică, are loc în două moduri:

1. *pasiv – transepidermic* (transcelular și intercelular) trec ușor substanțele volatile, substanțele nepolare și cele ce au un coeficient de partaj  $L/H\bar{E}1$ ;
  - *transfolicular* – trec substanțele lipofile.
 O cale secundară este *prin porii glandelor sudoripare*, pentru substanțele hidrosolubile. Astfel, acestea pot ajunge în hipoderm, apoi în vasele capilare. Trecerea pe această cale a porilor sudoripari și transfolicular este totuși limitată din cauza stratului cornos care îmbracă porii și de fenomenul de saturație;

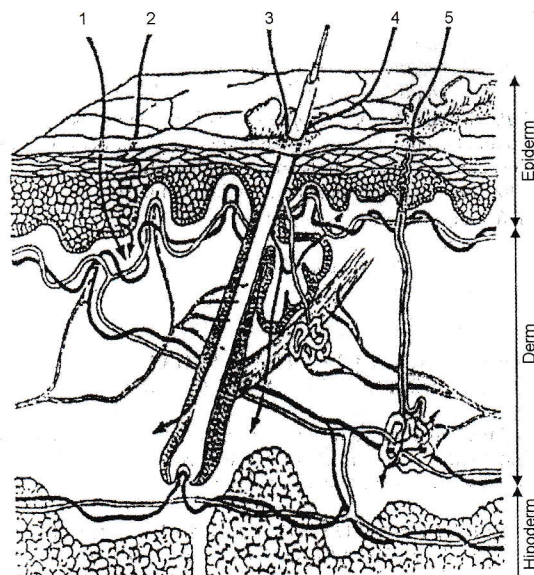


Fig. 2. Căile de trecere potențiale (BURI, 1990):

1. calea transcelulară; 2. calea intercelulară; 3. suprafața interioară a foliculilor piloși; 4. suprafața interioară a glandelor sebacee; 5. suprafața interioară a glandelor sudoripare

2. *activ* – formarea de perechi de ioni (interacțiunea substanței cu substratul);
  - scăderea tensiunii superficiale de la interfața film hidrolipidic/medicament;
  - mărirea energiei termice a apei de legătură din complexul lipoproteic al stratului cornos (de baraj) cu ajutorul promotorilor de absorbție (propilenglicol, DMSO, DMF, DMA, azone, acid caprilic, uree, acid oleic etc).

Farmacocinetica penetrației cutanate este dependentă de:

- *Substanța medicamentoasă* (sm):
  - *mărimea moleculei*: moleculele mici pot penetra până la capilare, iar cele cu  $M_r > 20.000$  ajung în vasele limfatice; limfa, având o circulație lentă, determină un efect remanent;
  - *proprietățile termodinamice* ale substanței medicamentoase cuprinse în ecuația lui HIGUCHI:

$$V = \frac{dt}{db} = K_p \frac{C_m \cdot D \cdot A}{L}, \text{ în care}$$

- $V = \frac{dt}{db}$  = cantitatea de sm penetrată în unitatea de timp;
- $K_p$  = coeficientul de partaj a sm din vehicul în bariera pielii;
- $C_m$  = diferența concentrației de sm în vehicul și în bariera pielii. Aceasta depinde de:
- polaritatea moleculei (substanțele polare se absorb greu);
  - solubilitatea în vehicul (se absorb mai bine cele emulsionate sau suspendate);
  - mărimea particulelor (micronizate);
  - polimorfismul sm;
- $D$  = difuzibilitatea sm în bariera pielii până la echilibru;
- $A$  = aria efectivă a secțiunii transversale;
- $L$  = grosimea stratului barieră;
- $\frac{K_p \cdot D}{L}$  = constanta de permeabilitate ( $C_p$ ).



### • Vehicule

- $\text{viscozitatea } D = \frac{1}{\eta}$  (deci viscozitate relativ scăzută);
- să conțină substanțe ce modifică permeabilitatea celulară:
  - formatori de perechi de ioni;
  - să scadă tensiunea superficială a filmului hidro-lipidic;
  - să mărească energia termică a apei din bariera cutanată (promotori de absorbție);
  - să conțină hialuronidaza ce lizează mucopolizaharidele;
- pH-ul vehiculului, cel optim absorbției este 7-7,5, când sm devin neionizabile, liposolubile (anestezice locale, alcalorzi, histamina etc.);
- toleranța cutanată (să aibă factorul acantazic 1-2);
- să asigure hidratarea stratului cornos.

### • Alți factori

- fizici (presiunea, căldura, lumina, timpul de contact) duc la excitarea receptorilor celulari, cu depolarizarea membranei (potențial de acțiune) și la stimularea altor membrane, până la terminațiile nervoase ce produc descărcări de adrenalina și, ca urmare, vasoconstrucție (substanța medicamentoasă se concurează în derm, deci „feed back” pozitiv) sau vasodilatație (când sm trece în circulație);
- îndepărtarea stratului barieră-hidrolipidic prin degresarea tegumentelor cu eter, cloroform, acetonă.

Se poate obține deci, prin modularea acestor parametri o *penetrare cutanată* adică o pătrundere intradermică sau o *absorbție percutanată* adică traversarea pielii și

trecerea în fluxul sangvin. Acesta din urmă se obține prin efect ocluziv și adaos de promotori de absorbție (transport activ). În acest scop se folosesc sistemele transdermice terapeutice (STT) cu următoarele avantaje:

- se asigură o absorbție dirijată, controlată;
- sunt eliminate influențele absorbției intestinale și efectul primului pasaj cu degradările sm;
- sunt prescrise sm cu indice terapeutic slab, cu doză terapeutică redusă;
- este posibilă aplicarea sm cu  $t_{1/2}$  foarte scurt;
- elimină supradozajul și producerea efectelor secundare nedorite;
- oprirea terapiei în orice moment.

Un sistemic terapeutic se compune, în general, din:

- folie de protecție;
- sistem rezervor cu sm în soluție sau gel, film polimeric;
- suport;
- membrană ce controlează eliberarea;
- strat adeziv;
- folie de protecție detașabilă.

În STT pot fi folosite următoarele sm: *nitroglicerina, scopolamina, estradiolul, progesteronul, clonidina, fentanilul, propranololul, atenololul, nicotina, terbutalina*. Sunt folosite și în cosmetică în tratamentul celulei.

Sistemele terapeutice transdermice vor fi prezentate pe larg în vol. 2, cap. XXX – „Forme bioadezive dermice, presensibile”.

În stadiile *acute* ale *maladiilor cutanate* se recomandă un tratament blând cu loțiuni, cu efect calmant, răcoritor, ce determină drenarea, îndepărtează crustele și impuritățile.

Faza *subacută* beneficiază de loțiuni-suspensii și emulsii L/H.

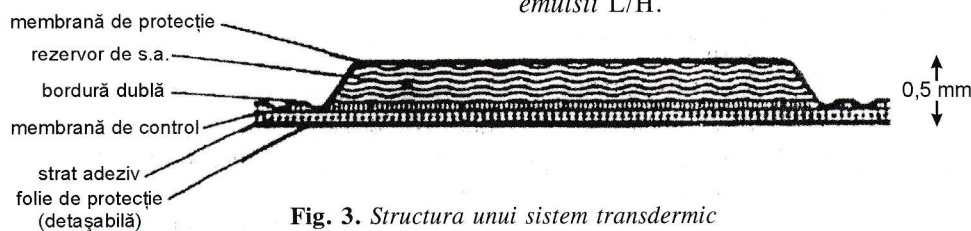


Fig. 3. Structura unui sistem transdermic

### Bibliografie

- Allen L.V., Popovich G.N., Ansel M.C.: *Ansel's Pharmaceutical dosage form and drug delivery systems*, 8<sup>th</sup> ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Easton, Pennsylvania, 2005, pp. 365-376.
- Aulton M.E.: *Pharmaceutics. The science of dosage form design*, 2<sup>nd</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002.
- Banker G.S., Rhodes C.T.: *Modern pharmaceutics*, 2<sup>nd</sup> ed., M. Dekker Inc., New York, 2002.
- Braha S.: *Elemente de dermofarmacie*, Ed. Cerni, Iași, 1998.
- Cojocaru I., Braha S.: *Tehnologie farmaceutică. Forme farmaceutice lichide omogene*, Ed. Gr.T. Popa, Iași, 2003.
- Gennaro A.R.: *Remington. The science and practice of pharmacy*, 21<sup>st</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 2005.
- Gibson M.: *Pharmaceutical preformulation and formulation*, 2<sup>nd</sup> ed., Informa Healthcare, New York, 2009.
- Hirjău V., Lupuleasa D., Dumitrescu A.M.: *Dermocosmetologie*, Ed. Polirom, Iași, 1998.
- Jornitz M.V.: *Filter and filtration*, in J. Swarbrick, J.C. Boylan: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup> ed., Informa Healthcare, New York, 2007, pp. 1748-1758.
- Kulkarni V.S.: *Handbook of non-invasive drug delivery systems*, Elsevier, Oxford, 2010.
- Kydonieus A.F., Wille J.J.: *Biochemical modulation of skin reactions, Transdermals, Topicals, Cosmetics*, CRC Press, Boca Raton, FL., 2000.
- Loden M., Maibach H.I.: *Dry skin and moisturizers – Chemistry and function*, CRC Press, Boca Raton, FL., 2000.
- Niazi S.K.: *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations*, CRC Press, Boca Raton, FL., 2004.
- Popovici I., Lupuleasa D.: *Tehnologie farmaceutică*, Polirom, Iași, ed. I, 2001, vol. 1 și vol. 2, 2008.
- Walters K.A.: *Drug Delivery – Topical and transdermal routes*, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan – *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup> ed., Informa Healthcare, New York, 2007, vol. 2, pp. 1311-1325.
- \*\*\* *European Pharmacopoeia*, 6<sup>th</sup> ed., Strassbourg, vol. 1, 2008.
- \*\*\* *Farmacopeea Română*, ed. a X-a, Ed. Medicală, București, supl. 2004.