

EXCIPIENȚI SEMISINTETICI ȘI SINTETICI FOLOSIȚI IN TEHNOLOGIA PREPARĂRII UNGUENTELOR LAVABILE

Viorica Ardeleanu, Emanuela Pețeanu

Baza de unguent, cu rol de intermediar între medicament și piele, constituie obiectul cercetărilor unui mare număr de specialiști, preocupați de problema necesității găsirii unui excipient care să corespundă scopului terapeutic urmărit prin medicația dermatologică. Prezentînd minimum de inconveniente, acesta trebuie să fie un complement în medicația pe care o poartă, acționînd întotdeauna în același sens cu substanța medicamentoasă.

Cu toate că problema resorbției și penetrației substanțelor active este atît de complexă încît fiecare medicament și bază de unguent poate constitui un caz aparte de cercetat, se remarcă tendința teraputeiciei moderne de a înlocui bazele naturale grase și anhidre cu bazele lavabile, hidrofile, date fiind avantajele pe care acestea le posedă și care pot fi sintetizate în:

1. toleranță excepțională pentru pacienți cu piele normală sau sensibilă pentru răsimi,
2. un efect calmant sau răcoritor,
3. posibilitate de îndepărtare ușoară de pe piele, păr și țesături prin simpla spălare cu apă,
4. acțiune terapeuțică, resorbție și penetrație de cele mai multe ori mai bună decît din bazele grase.

Bazele folosite pentru unguente lavabile sînt substanțe macromoleculare, care fie că se imbibă sau se dizolvă în apă formînd o masă moale, onctuoasă, pretabilă la precucrare sub formă de unguente, fie că formează emulsii semisolide de tip U/A.

Vom face o trecere în revistă a principalilor excipienți hidrofilii sintetici sau semisintetici aparținînd primei grupe și anume:

- a) generatori de hidrogeluri
- b) polietilenglicoli

precum și o caracterizare a bazelor de unguente în compoziția cărora intră

a) *Hidrogelurile* reprezentate de substanțe cu proprietăți coloidale, se caracterizează printr-un conținut mare de apă (80—90%) ceea ce le recomandă în special bolnavilor seboreici, prin dependența mică a consistenței lor față de temperatură și printr-un înalt grad de compatibilitate cu majoritatea substanțelor medicamentoase.

Pe lângă avantajele menționate prezintă și neajunsul de a pierde cu ușurință apa, motiv pentru care în formula lor de preparare vor intra de cele mai multe ori substanțe cu proprietăți higroscopice (glicerină, sorbitol, propilenglicol), iar ambalarea se va face de preferință în tuburi. De asemenea sînt expuse atacului bacterian, ceea ce motivează utilizarea de substanțe conservante. Deși în general resorbția este mai bună decît din unguentele grase, tranzitul lor cutanat este uneori mai slab, ceea ce impune experimentări de la caz la caz.

Dintre substanțele sintetice și semisintetice, capabile să formeze hidrogeluri, mai des întrebunțate în farmacie sînt: derivații de celuloză, alcoolul polivinilic și derivații acidului acrilic.

1. *Metilceluloza* (Tiloză, Methocel, Viscontran, Glutacol, Glutafix, Adulsion, Cellothye, Synceose) excipient semisintetic, este eterul polimetic al celulozei, produs de condensare a glucozei, cu grupări -OH primare și secundare, metoxilate în proporție de 26—33% (21).

Este oficială într-o serie de farmacopei: F. Hung. VI, Ph. Fr. VIII, B. C. 1963, U. S. P. XVI; F. R. VIII. o prescrie sub denumirea de Methylcellulosum.

Varietățile comerciale de metilceluloză sînt desemnate prin cifre care prezintă o viscozitate a soluțiilor de 2%. Gama de produse folosite în farmacie variază de la 10—15.000 cP, dar produsele comerciale pot prezenta și viscozități mult mai mari. Aceasta ar fi explicația faptului că la aceeași concentrație de metilceluloză se obțin geluri cu o viscozitate foarte diferită.

Literatura de specialitate publică un mare număr de baze de unguente cu metilceluloză, singură sau asociată cu alte substanțe, în care concentrația de metilceluloză variază, probabil datorită diferențelor mari de viscozitate care există între sorturi (17, 24, 25, 33).

Avantajele gelurilor de metilceluloză folosite ca baze de unguent pot fi rezumate în: indiferență farmacologică, compatibilitate cu o serie de substanțe medicamentoase, conservabilitate corespunzătoare, toleranță bună, independență relativă față de pH-ul substanțelor încorporate (pH=3—11). Evaporat în strat subțire, gelul de metilceluloză formează un film a cărui elasticitate și rezistență poate fi îmbunătățită prin adăugarea unui procent de 10—30% glicerină.

Gelul de metilceluloză a fost folosit pentru încorporarea diferitelor substanțe active, cu rezultate de cele mai multe ori superioare față de unguentele grase. Au fost încorporate diferite antibiotice, observîndu-se o cedare bună și o stabilitate corespunzătoare. Astfel E. Savopol și colab. (34) recomandă încorporarea neomicinei 1% într-un gel de metilceluloză 2,5% asociat cu 10% ulei de parafină, în care antibioticul prezintă o pierdere maximă de numai 10%, timp de 30 de zile la temperatura camerei. S-a mai studiat eficacitatea încorporării stamicinului (35), cloramfenicolului în baze de metilceluloză 2,5—7%, obținîndu-se rezultate foarte bune în ceea ce privește cedarea și stabilitatea antibioticului (7, 20). Fo. No. V. recomandă gelul de metilceluloză 5% pentru prepararea unguentului nazal cu efedrină HCl 2%, soluție de acetoartrat de Al 10%, ulei de mentă 1% și mentol 0,50%, iar G. Stirner (13) încorporează în gelul de 6,4% metilceluloză balsam de Peru și acid salicilic 10%.

În ultimul timp bazele cu metilceluloză se folosesc și pentru prepararea unguentelor oftalmice, asigurînd față de colire o acțiune lentă și de lungă durată (40).

Deși din punct de vedere chimic metilceluloza are o stabilitate destul de mare, ea poate da o serie de incompatibilități de care trebuie să se țină seama la încorporarea substanțelor active în gel.

Sînt menționate incompatibilități cu unele substanțe care posedă grupuri fenolice în moleculă (fenoli, crezoli, rezorcină) cu substanțe puternic acide (sub pH=3), substanțe oxidante, tanin 5%, nitrat de argint 2% (11). metilceluloza acționînd mai ales prin absorbție sau formare de complecși.

Cu toate că metilceluloza nu reprezintă un mediu prielnic de cultură pentru dezvoltarea microorganismilor, totuși datorită unor bacterii producătoare de fermentații poate avea loc depolimerizarea metilcelulozei, ceea ce permite invazia microbiană. Se recomandă adăugarea de conservanți, nipagin (după *Gstirner*, 0,15%) și mercapt. Eficacitatea adăugării substanțelor conservante este discutabilă, unii autori considerând acțiunea lor bactericidă minimă, datorită formării de complecși prin adsorbția conservanțului pe rețeaua micelară a metilcelulozei (5, 6, 41).

Dintre derivații solubili de celuloză se mai folosesc: *Carboximetilceluloza* (Nac MC, CMC, Celulose gum., Celloside CMC, Hercules Powder, Adulcion C, Tylose C, Dehidazol), sarea de sodiu a eterului carboximetilic al celulozei, este solubilă atât în apă rece cât și în apă caldă, dând în concentrații mici preparate pseudoplastice, iar în concentrații mari geluri tixotrope, clare, datorită unui grad de hidratare superior metilcelulozei (*Buite E. H., Hudy A., Elliot J. H.* cit. de *Satopol, Stanciu*).

Pentru prepararea gelului de CMC folosit ca bază de unguent, literatura dă diferite formule în care CMC este prescrisă în concentrații variate, singură sau asociată cu alte substanțe care îmbunătățesc calitățile gelului. (Polisorbați, 9, 38, Trietanolamină-acid stearic, 39, Sorbitol, 10, Oxid de aluminiu, Stearat de sodiu, 23).

Gelul de CMC se pretează la incorporarea unui mare număr de substanțe active: anestezină, bismut subcarbonat, dermatol, ihtiol, oxid de titan, su.famide, antibiotice (neomicina). (3, 13, 18).

Etilceluloza sodică (Celuloza AT, Ethocel, Ethulose), eterul etilic al celulozei, se întrebuițează ca bază de unguent sub formă de gel 5% cu adaos de 1—2% tragacant a, în special pentru incorporarea sulfamidelor (38).

Pentru realizarea de geluri perfect clare, transparente, se întrebuițează și hidroxipropilmetilceluloza (1%), asociată uneori cu carbol 934 în mediu de apă (propilenglicol, conservată cu nipaesteri și ajustată la pH=7), (32).

Gstirner consideră *hidroxietilceluloza* (Cellosize WP 4400) ca fiind un derivat de celuloză corespunzător pentru folosirea ca bază de unguent mai ales în asociere cu carbolol. Hidrogelurile pe care le formează, foarte viscoase chiar la concentrații mici, sînt stabile în mediu acid.

Alcoolul polivinilic (PVA, Polyviol, Rodoviol, Alvyol, Vinarol, Vinolak, Evanol), polimer sintetic obținut prin hidroliza acetatului de polivinil, se găsește în comerț în diferite sorturi numerotate după indicele de saponificare și viscozitate.

Insolubil în majoritatea solvenților organici, PVA se dizolvă în apă dependent de gradul de polimerizare (în raport invers proporțional) și hidroliză (solubilitatea este maximă la un grad de hidroliză = 85—90%), de tehnica de lucru aplicată (cu sau fără imbibare prealabilă), de temperatură, de prezența sau absența unor medietori de dizolvare (glicerină, propilenglicol, alcool etilic), dînd soluri pseudoplastice (1—10%) sau geluri tixotrope (concentrație mai mare de 10%) clare și incolore sau tulburi gălbui, cu pH aproape neutru (8, 25, 26).

Gelurile de PVA se prepară în concentrații de 10—50%, asociindu-se uneori cu trietanolamină 3%, Tween 1% etc.

Utilizarea alcoolului polivinilic în unguente își găsește justificare în primul rînd datorită capacității sale de a forma membrane și pelicule, obținindu-se așa numitele unguente-peliculă.

Peliculele de PVA, fine, stabile, cu mare inerție chimică și nemetabolizabile (6), asigură protejarea pielii de produse cu caracter hidrofob (solvenți organici, produși obținuți prin distilarea petrolului etc.) fără a împiedica funcțiunile normale ale pielii.

Este de menționat faptul că peliculele obținute numai cu PVA sînt rigide, nu se mulează bine pe locul aplicării și prezintă fisuri împiedicînd astfel izolarea completă a pielii, condiție obligatorie pentru peliculele de protecție. De aceea se

impune plasticizarea gelului de PVA cu glicerină, etilenglicol, butilenglicol, în concentrație care să nu depășească 40% din greutatea PVA, ceea ce ar duce la pelicule higroscopice și nerezistente (37), sau cu sorbitol, săruri ale acizilor monocarboxilici cu 2—3 atomi de carbon (8), trietanolamină etc. Pentru uscare în timp util se recomandă un adaos de 5% butanol și 10% propanol.

Pentru a împiedica absorbția apei de către peliculele de PVA (datorită higroscopicității acestuia) se recurge deseori la insolubilizarea parțială sau totală a acestora prin acetilizare sau tratamente termice (asociate sau nu cu diverse adaosuri ca: furfural, clorură de amoniu, dimetilen uree).

Unguentele peliculă pot fi utilizate de asemenea în scop medicamentos prin încorporare de substanțe active, cărora le asigură o acțiune continuă și prelungită, o penetrație corespunzătoare, o dispresie uniformă și stabilitate (mai ales dacă se asociază un tensioactiv neionic), o bună conservabilitate și o toleranță perfectă.

În ultima vreme se întrebunțează sub numele de pansamente de PVA pelicule cu o grosime de aproximativ 0,05 mm, obținute din mai multe straturi suprapuse, care menține substanța medicamentoasă (de obicei antiseptică, anestezică sau antiinflamatoare) o anumită perioadă de timp.

Geul de alcool polivinilic este destul de mult întrebunțat în preparatele cosmetice (cold-creme, măști cosmetice, creme pentru demachiat).

Find compatibil cu majoritatea substanțelor active, gelul de PVA se pretează la încorporarea unei game largi de substanțe active: gudron mineral 1%, vioform 3%, undecilinat de ortooxichinoleină 2%, acid benzoic și acid salicilic 3% (31), antibiotice: penicilină, cloramfenicol, nistatin, neomicină (31, 42), ihtiol 10%, derivați de cortizon (26), rivanol, sulfamide.

Carbopolii (Carboxipolimetilen) sînt polimeri de vinil, cu o greutate moleculară foarte mare și cu o proporție ridicată de grupări carboxilice. Se folosesc mai ales tipurile: Carbopol 934, 940, 941 cu o constituție chimică asemănătoare.

Recent introduși în receptură, carbopolii se prezintă ca o pulbere albă, ușoară ($d=1,41$), higroscopică, avînd un conținut de 8% umiditate, care se menține la temperatura camerei. Ușor dispersabili în apă dau soluții acide a căror viscozitate scăzută se mărește pe măsura neutralizării sau alcalinizării, avînd un maximum de eficacitate între limitele de $pH=5,5-11$. Viscozitatea depinde de tipul bazei cu care s-a neutralizat sau alcalinizat dispersia de carbopol (în cazul folosirii hidroxidului de sodiu maximum de viscozitate pentru carbopol este la $pH=7-9$, iar în cazul carbonatului de sodiu sau boraxului la $pH=5,8$) și de tipul carbopolului folosit (maximum de viscozitate — 68 cP se obține cu carbopol 940, în timp ce carbopolul 941 are viscozitatea minimă).

La prepararea gelului, pulberea se va dispersa în apă cu ajutorul unui agitator cu turație mare, avînd grija să se evite formarea grunjurilor. Turația agitatorului se va fixa astfel încît agitatarea să fie inițial ușoară, apoi din ce în ce mai puternică. Soluția se neutralizează cu o bază corespunzătoare (3 g NaOH 10% pentru 1 g carbopol), adăugată în porțiuni mici și mestecînd ușor după fiecare adăugare, pentru a evita încorporarea aerului. Rezultă un gel pseudoplastice transparent, omogen, stabil și fără miros.

Pentru mărirea viscozității soluțiilor neapoase (în glicerină, propilenglicol și etilenglicol), neutralizarea se face cu o amină (carbopolul 940 1% în glicerină, la tratarea sub agitare cu 1% trietanolamină, se gelifică la o viscozitate de 140.000 cP). În timp ce viscozitatea gelurilor apoase nu este influențată de temperatură, cea a gelurilor neapoase scade sensibil odată cu creșterea temperaturii.

Carbopolii, ca atare, nu sînt atacați de bacterii și fungi; sub formă de geluri însă pot permite dezvoltarea acestora, de aceea se recomandă adăugarea de substanțe conservante (nipagin, nipasol 0.1%), iar uneori sterilizarea prin autoclavare 15 minute la 120°C.

Intrebuintate în concentrații de 0.5—10%, gelurile de carbopoli dau unguente omogene, stabile, lavabile, neîpicioase, cu o bună aderență pentru piele, neiritante, cu cedare rapidă și care nu rîncezesc în timp.

Incorporarea substanțelor active se face mai rar prin dizolvarea lor în apă înainte de adăugarea carbopolului și mai frecvent prin dispersarea în gelul neutralizat a cărui vîscozitate trebuie să depășească 15.000 cP.

Gelurile preparate cu carbopoli au o foarte bună compatibilitate pentru substanțele uzual prescrise în medicația dermatologică. Se pot incorpora medicamente foarte variate cum sînt: antibioticele cîortetraciclină 3%, penicilină, anti-septice (acid boric 10%, acid salicilic 6%, iod 4%, iodocloroxicinolină 3%, sulfafiazol 5%, efedrină 1%, ihtiol 10%, sulf 20%, oileum cadini 5%, oxid de zinc 20%.

Gelurile de carbopoli se pot asocia cu diferite procente de lanolină, ulei de parafină, ceară, ceteceu etc. prin amestecarea ambelor componente încălzite la 75°C și triturare continuă pînă la răcire.

Numărul substanțelor semnalate a fi incompatibile cu gelurile de carbopoli este relativ mic; nu se recomandă incorporarea în aceste geluri a taninului (peste 10%), a azotatului de argint și a unor săruri de alcaloizi.

Sub influența razelor ultraviolete gelurile cu carbopoli prezintă importante scăderi de vîscozitate. Schwartz T. W. și Levy G. (36) recomandă pentru remedierea acestui neajuns ridicarea pH-ului și adăugarea de absorbantți u.v. și EDTA (în concentrație de 1% față de greutatea carbopolului). Efecte superioare se obțin cu tiource 0,1% față de greutatea carbopolului, însă gelul primește un miros caracteristic.

Scăderi de vîscozitate au loc de asemenea la asocierea cu cantități mari de conservanți (cu mult mai mari decît cele necesare conservării gelurilor).

Se recomandă păstrarea gelurilor cu carbopoli la întuneric, ambalate în cutii de material plastic sau în tuburi de plumb (a fost semnalată corodarea tuburilor de aluminiu).

b. *Poliethylenglicolii* (Poliaethylenglycola F. R. VIII, PEG, Polyoxaethenum, Macrogom, Cremolan, Lutrol, Lanogen, Carbowax, Polivachs, Oxydachs, Postonal), produși de polimerizare a oxidului de etilen sînt considerați printre cei mai importanți reprezentanți ai excipienților pentru prepararea unguentelor lavabile.

Pentru obținerea de baze de unguente se folosesc amestecuri compuse din polimeri de consistență diferită (lichizi și solizi, rare ori moi), în proporții bine determinate, încît să obținem un gel plastic cu o bună onctozitate (43, 1). Consistența optimă a bazei se alege în funcție de scopul întrebuintării, de condițiile climatice și de natura principiului activ incorporat (acesta poate modifica vîscozitatea, acționînd asupra legăturilor dintre lanțurile polioxietilenice).

Calitățile proprii ale acestor baze de unguent, evidențiate prin numeroase lucrări de cercetare, deschid PEG-urilor un larg domeniu de aplicare, le recomandă printre cele mai importante ingrediente pentru unguente lavabile.

Astfel, unguentele cu PEG au o bună capacitate de întindere și aderare de piele, fără a constitui învelișuri ocluzive (nu împiedică activitatea glandelor sudoripare și sebacee, nu obstruiază porii); sînt bine tolerate de pielea sensibilă neprovocînd alergii; sînt indiferente din punct de vedere fiziologic (toxicitate redusă, factor de acantoză = 1, 2), pot fi păstrate timp îndelungat fără să se usuce; nu sînt medii favorabile pentru microorganisme; au o bună stabilitate chimică, un aspect plăcut și pot fi preparate ușor.

Higroscopicitatea și activitatea osmotică exagerată, caracteristică PEG-urilor, prezintă unele avantaje (în eczemele supurînde), dar în general sînt privite ca neajunsuri deoarece duc la deshidratarea pielii și întîrzie resorbția.

În ceea ce privește capacitatea de cedare a principiilor active păreriile autorilor sînt controversate. În general se consideră că cedarea este bună, totală, dar inițial întîrziată (1a). Întîrzierea resorbției este consecința proprietăților osmotice ale PEG-ului și ea dispăre odată cu atingerea echilibrului osmotic. Pentru a grăbi instalarea acestui echilibru, unguentele se vor aplica în strat subțire, cu o concentrație ridicată în substanță activă. Unii autori consideră însă că bazele cu PEG-uri cedează greu substanțele încorporate, citind ca exemplu acidul salicilic (14) și atribuind această slabă viteză de resorbție formării unor complexe între PEG și substanța activă sau scăderii puterii osmotice a unguentului.

Bülchi L. și Kutler H. (2) atrag atenția asupra necesității adăugării unei porții de cca. 10% apă în bazele de unguente cu PEG-uri pentru a elimina higroscopicitatea, respectiv uscarea pielii și acțiunea astringentă a acestor baze.

De asemenea s-a recomandat adăugarea unei proporții de 5% alcool etilic pentru a împiedica lichefierea gelului la amestecare cu substanțe care fluidifică masa, precum și a diferite cantități de lanolină sau substanțe emulgatoare pentru a permite acestor unguente să încorporeze cantități mai mari sau mai mici de apă.

Scara largă de compatibilitate a PEG-urilor a făcut posibilă prepararea și studierea unguentelor cu numeroase substanțe medicamentoase. Se pot prepara fără dificultate unguente cu sulf precipitat, acid boric, balsam de Peru, rezorcină, sulfamide (10%), (28), cu nitrofuran (30, 44), ihtiol, gudroane, azulen (16), sau cu antibiotice ca: neomicina (19), cloramfenicol, oxitetraclina (38), streptomicina (41), polimixina (15). *Lapière* (22) demonstrează buna resorbție a hormonilor sexuali din PEG 1500 asociat cu propilenglicol, iar *Collins* (cit. 38) recomandă amestecul de PEG 4000 și PEG 400 pentru prepararea unguentului cu iod care nu pătează.

Încorporarea substanțelor active în bazele cu PEG — se face fie prin dizolvarea substanței în baza topită pe baia de apă (acid boric, camfor, cloramfenicol), fie prin amestecare la temperatura camerei (ihtiol, balsam de Peru, acid salicilic, anestezină, oxitetraclină), (1, 16).

Deși PEG-urile sînt excipienți foarte valoroși pentru prepararea unguentelor, trebuie remarcat faptul că ei nu sînt excipienți universali, la îmbunătățirea calității formei medicamentoase se poate ajunge numai prin folosirea lor judicioasă.

Datorită higroscopicității lor cu atât mai mareă cu cît gradul de polimerizare este mai redus și a activității osmotice pe care o posedă, bazele cu PEG sînt contraindicate pentru prepararea unguentelor oftalmice (42).

De asemenea nu se indică încorporarea următoarelor substanțe medicamentoase: acid tanic, fenol, penicilină, bacitracină. PEG-urile scad activitatea anti-septică a unor conservanți: nipaesteri (29), derivați de amoniu cuaternar. Ca urmare a unei activități de suprafață sau a unor reacții moleculare, produc colorații cu sulfamide sau cu ditranol fără a afecta însă activitatea acestora.

Lista substanțelor considerate incompatibile cu PEG este mult mai bogată și diferă uneori în limite largi de la un autor la altul. Se pare că o influență mare în acest caz o are calitatea PEG-ului, care prezintă diferite grade de puritate și are în unele cazuri o mare capacitate de reducere. Acesta este motivul pentru care unele farmacopei (DAB 6 supl. 3) introduc proba pentru impurități reducătoare.

H. *Czetsch-Lindenwald* consideră unguentele cu PEG drept un tip nou de unguente, deoarece nu numai că ele constituie excelenți dispersanți pentru o gamă largă de medicamente de uz dermatologic, dar posedînd și o forță osmotică proprie, permit o bună resorbție prin absorbția lichidului din țesuturi.

Sosit la redacție: 20 martie 1970.

Bibliografie

1. ADÁM L.: Farmacia (1968), 1, 13; 1. a. BARRET C. W., HADGAJT J. W.: J. Pharm. Pharmacol. (1964), 16, 1045; 2. BÜCHI J., KUTLER H.: Pharm. Acta Helv. (1950), 25, 37; 3. CLOSSET A.: Il Farmaco (1954), 11, 497; 4. COATES L. V., PENNILEY M. L., TATTERSALL K.: J. Pharm. Pharmacol. (1961), 13, 620; 5. FELTSCH-LINDENWALD H.: Sci. Pharm. (1958), 26, 197; 6. DALE J., RUNDMANK K.: J. Pharm. Assoc. Sci. Ed. (1957), 46, 442; 7. ELLÖ J., SZITA J. și colab.: Acta Pharm. Hung. (1957), 280; 8. FICA CORNELIA: Pract. farm. (1969), 2, 1, 32; 9. GOLDSTEIN S. J.: J. Amer. Pharm. Assoc. Ed. Pr. Washington (1952), 13, 550; 10. GOLDSTEIN S. J.: J. Amer. Pharm. Assoc. Ed. Pr. Washington (1953), 13, 710; 11. GOLDSTEIN S. J.: J. Amer. Pharm. Assoc. Ed. Pr. Washington (1953), 14, 498; 12. GRECU I., ENESCU L.: Ghidul farmacistului practician, Ed. Med. București 1967, 297; 13. GSTIRNER F.: Einführung in die Arzneibereitung, Ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart, 1968; 14. GSTIRNER F., EISNER R.: Arzneim. Forsch. (1964), 14, 281; 15. LE-HIR ALAIN: Prod. et probl. pharm. (1966), 22, 6, 262; 16. HORSCH W.: Pharm. Zentralhalle (1960), 99, 99; 17. HUTCHINS H. H., SINGISER R. E.: J. Amer. Pharm. Assoc. Ed. Pr. Washington (1955), 16, 226; 18. IONESCU STOIAN, V. STĂNESCU, SAVOPOL E.: Formular Farmaceutic, Ed. Med. București, 1968, 237; 19. JOUSEFF R. T.: Sc. Pharm. (1965), 33, 1; 20. KEDVESSY G., BOGNÁR K.: Pharm. Zentralhalle (1958), 97, 2, 66; 21. KEDVESSY G.: Gyógyszer-tehnológia, Medicina Kiadó Budapest, 1964; 22. LAPIÈRE CH.: Dermatologica (1954), 5, 139 (cit. de STĂNESCU); 23. MALATI R., BAICKWAL: Indian J. Pharm. (1966), 28, 296 (Ref. in Farmacia); 24. MONCIU D., BOTEANU S.: Farmacia (1967), 9, 535; 25. MÜNZEL K., BÜCHI J.: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart, 1959; 26. NEGOIȚĂ STELA, GHEORGHIU A., GHEORGHIU ELENA: Farmacia (1968), 16, 12, 740; 27. NEGOIȚĂ STELA, ZUBCOV DUMITRA, GHEORGHIU ELENA, POPESCU C., BALLIU ȘTEFANIA, COROI SANDA, BOTEANU SILVIA: Farmacia (1969), 4, 215; 28. OȚLEANU D., STĂNESCU D., STĂNESCU V.: Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. Medicală, București, 1961; 29. PATEL N. K., FOSS N. E.: J. Pharm. Sci (1964), 53, 94; 30. POPESCU C., PISLĂRAȘU N.: Farmacia (1961), 9, 149; 31. POPESCU C. și colab.: Farmacia (1965), 2, 73; 32. REMINGTON I. S.: Practice of pharmacy (1965), 535; 33. SAIDAC RUB, BUGNARIU O., POPOVICI A., FILIPAȘ V., CIOCĂNELEA V.: Farmacia (1964), 4, 217; 34. SAVOPOL E., BALIU ȘTEFANIA, BOTEANU SILVIA: Farmacia (1966), 5, 276; 35. ȘAVOPOL E.: Farmacia (1966), 6, 379; 36. SCHWARZ T. W., LEVY G.: J. Amer. Pharm. Assoc. Pr. Ed. (1958), 6, 442; 37. SCHULTZ K. E., KASSEM A. M.: Pharm. Acta Helv. (1964), 6, 383; 38. STĂNESCU V., SAVOPOL E.: Substanțe auxiliare farmaceutice, Ed. Medicală București, 1969; 39. STĂNESCU V.: Practica farmaceutică (1968), 1, 2, 42; 40. SUCIU ADELA, CSATH STINCEL ZAMFIRA: Rev. Med. (1966), 12, 3, 291; 41. SZÁNTHÓ ÉVA, PETEANU EMANUELA: Comunicare la a VII. Sesiune Științifică a cadrelor didactice Tirgu-Mureș 12—13 dec. 1969; 42. TAKÁCS, NAGY G., BALKAY A.: Gyógyszerészet (1963), 7, 40; 43. THOMA K., ROMBACH R.: Sci Pharm. (1964), 32, 3, 216; 44. URIACH J., DEL POZO A.: Galenica Acta, (1966), 3—4, 137; 45. * * * Farmacopeea Română, Ed. VIII. (F. R. VIII), 1965; 46. * * * British Pharmacopoeia (B. P.) 1963; 47. * * * Deutsches Arzneibuch (DAB 7), Ed. 7, 1966; 48. * * * Pharmacopée Française (Ph. F.), Ed. VIII, 1965; 49. * * * Pharmacopoea Hungarica (Ph. Hung.) Ed. VI. 1967; 50. * * * Pharmacopoeia of the United States, Ed. XVII. 1965; 51. * * * Österreichisches Arzneibuch, (USP XVII), Ed. 9, 1960 (OAB 9); 52. * * * Formulae Normales (Fa. No.) 1967 Budapest; 53. * * * British Pharmaceutical Codex. 1963.