

## UTILIZAREA AGENŢILOR DE VISCOZITATE SEMISINTETICI LA PREPARAREA EMULSIILOR

Zamfira Csath Stinzel

Prepararea emulsiilor cu agenţi de viscozitate semisintetici s-a extins ca metodă doar în ultimele decenii. Emulgatorii macromoleculari au în general proprietăţi emulsionante mult mai slabe decît emulgatorii sintetici propriu-zisi (11). Ei dau soluţii cu o viscozitate ridicată, printr-un proces de hidratare puternică, care acţionează ca stabilizatori ai emulsiilor.

După *Gstirner* (11) aceşti emulgatori (numiţi şi pseudoemulgatori) sînt mai puţin interesaţi din punct de vedere chimic, dar au o importanţă marcată în practica farmaceutică. Cu ajutorul lor se obţin emulsiile de tip U/A cu un pH practic neutru sînt indiferenţi fiziologic, putînd fi utilizaţi datorită acestor avantaje în emulsiile destinate atît uzului intern, cît şi extern. Majoritatea macromoleculilor din această grupă sînt neionogene şi chimic indiferente, se pretează la asocierea cu majoritatea medicamentelor şi sînt destul de rezistente faţă de variaţiile de temperatură.

### *Probleme de stabilitate a emulsiilor*

Datorită excesului de energie liberă la interfaţă, emulsiile sînt sisteme termodinamic instabile. Instabilitatea poate fi iniţiată de o agregare a picăturilor fazei discontinue. Aceste agregate pot rămîne dispersate sau pot floclula, respectiv sedimenta, producîndu-se în prima fază o cremare a emulsiei, iar într-o fază mai avansată coalescenţa, respectiv separarea totală. *Münzel* (20), *Bogs* şi *Neumann* (4) prezintă o schemă foarte sugestivă a procesului de descompunere a emulsiilor.

Emulgatorii sau stabilizatorii întîrzie în oarecare măsură separarea, dar n-o pot împiedica.

Pentru sisteme disperse eterogene cu particule sferice se poate aplica formula lui *Stokes* (20), care a stabilit reguli bazate pe factorii care pot influenţa stabilitatea emulsiilor şi a determinat viteza de separare a particulelor fazei dispersate din faza continuă:

$$v = \frac{2 r^2 (Q-Q_f) g}{9 \eta}$$

sau după *Münzel*: (20)

$$V = \frac{54,5 d^2 (Q-Qf)}{\eta}$$

În care:

- $V$  = viteza de sedimentare a fazei dispersate  
 $r$  = raza medie a particulei dispersate  
 $d$  = diametrul mediu al particulei dispersate  
 $Q$  = densitatea fazei dispersate  
 $Qf$  = densitatea fazei continue  
 $g$  = forța gravitațională (981 cm sec<sup>-2</sup>)  
 $\eta$  = viscozitatea fazei continue

Din relația de mai sus se poate constata, că pentru a obține o emulsie relativ stabilă sînt necesare următoarele condiții:

- I. grad de dispersie avansat al fazei dispersate
- II. diferență de densitate cît mai mică între cele două faze
- III. viscozitate cît mai mare a fazei continue (20).

Asupra influenței gradului de dispersie în stabilitatea emulsiei nu încapă nici o îndoială, el fiind unul dintre factorii primordiali ai stabilității (29).

Densitatea fazelor nu determină o schimbare prea semnificativă în valorile de stabilitate. *King* (16) și *Mullins* (19) au constatat că, variind diferențele de densitate între ulei și apă nu s-au obținut deosebiri mai importante în stabilitatea emulsiilor.

În privința rolului viscozității în stabilitate, aceasta este în general acceptată ca o valoare importantă, dar nu determinantă a ei (29, 20, 10).

*Stănescu* și colab. (28), mărind viscozitatea fazei externe a emulsiilor de ulei în apă cu adaus de glucoză, au observat o stabilitate mai bună. *Scherman* (26), *Neogy* și *Ghosh* (22, 23) au efectuat cercetări în legătură cu influența emulgatorilor asupra viscozității emulsiei, respectiv asupra stabilității. Studiul s-a referit la emulgatorii propriu-ziși, domeniul de experimentare a fost în general emulsiile de tip U/A. Ei au constatat în primul rînd că indiferent de tipul emulgatorului, viscozitatea emulsiei crește cu concentrația fazei dispersate. Nu s-a putut confirma teoria conform căreia mărind viscozitatea se poate asigura în mod absolut stabilitatea emulsiei. Acest fapt, după *Becher* (3), nu înseamnă însă negarea influenței viscozității asupra stabilității emulsiei, ci necesitatea studierii stabilității ținînd seama de toți factorii care acționează asupra ei.

După *Seiller, Rahm* și colab. (25, 24) și alții (17, 27) la emulsiile fluide viscozitatea are un rol minor în stabilitate. Acest lucru a fost confirmat și de cercetările noastre (18), întrucît emulsiile U/A cercetate n-au arătat o stabilitate proporțională cu creșterea viscozității. *Ellö* (9) a cercetat stabilitatea emulsiilor de ulei de parafină în apă, constatînd că viscozitatea ridicată nu asigură totodată și stabilitatea optimă. Astfel, emulsia preparată cu Tween 60 și metilceluloză, cu toate că a avut o viscozitate mai mare, a prezentat o stabilitate redusă.

*Münzel* (20) a clasificat factorii care influențează viscozitatea emulsiilor în felul următor:

a) *Viscozitatea fazei externe*: este condiționată de viscozitatea lichidului în sine și de emulgatori, quasi-emulgatori și alte substanțe dizolvate în faza externă. Din cauza că aceasta, în majoritatea cazurilor, posedă viscozitate structurală, proprietatea respectivă este imprimată și emulsiei. Într-o serie de cercetări *Münzel* (21) constată că și tensidele influențează viscozitatea emulsiilor în funcție de concentrația lor.

b) *Viscozitatea fazei interne*: are un rol relativ mai mic decît viscozitatea fazei externe, mai ales în cazul emulsiilor diluate. Ea este abia perceptibilă cu viscosimetrul capilar sau cu bilă, deoarece bila contribuie foarte puțin la frecarea internă a sistemului.

c) *Dimensiunea particulelor fazei interne*: emulsiile cu aceeași concentrație în faza internă, dar cu un grad de dispersie diferit, sînt cu atît mai viscoase cu cît particulele sînt mai mici. *Münzel* remarcă însă că acest fenomen nu este însă suficient clarificat. *Schrenzel* (27) nu a putut demonstra că viscozitatea emulsiei este influențată de dimensiunea particulelor dispersate.

d) *Concentrația fazei interne* (raportul procentual al fazelor): Cele relatate la punctul b se schimbă în cazul cînd particulele dispersate ajung la 74 % volum (concentrația maximă ideală în cazul particulelor izodiametrice). În acest caz, datorită concentrației lor ridicate, prezintă o rezistență vizibilă față de forțele de forfecare ale aparatului de determinat, deci rezultatele determinărilor viscozimetrice dau valori destul de ridicate.

La emulsiile cu fază externă constantă, la creșterea concentrației fazei interne viscozitatea se modifică și anume (conform graficului nr. 1) se observă că numai la concentrații mai mari faza internă influențează în mod semnificativ viscozitatea emulsiei.

Dacă se urmărește viscozitatea unei emulsii preparate prin procedeul inversării fazelor, în cursul procesului se vor observa valorile de viscozitate ilustrate în figura nr. 3.

Din figura nr. 3 reiese că emulsia inițială U/A va prezenta o creștere a viscozității, proporțională cu creșterea concentrației fazei interne. O scădere bruscă a viscozității se produce în momentul inversării fazelor, cînd faza externă ajungînd la un procent minim de 26 % formează faza internă de aceeași concentrație (1).

După *Kedvessy* (14) pentru asigurarea unei stabilități corespunzătoare, agenții de viscozitate trebuie să fie într-o concentrație destul de mare. Prin diluare stabilitatea unei astfel de emulsii scade semnificativ și se produce în scurt timp separarea fazelor, factorul hotărîtor fiind aici viscozitatea mediului. Spre deosebire de cazul de mai sus, emulsiile preparate cu emulgatori propriu-zisi rămîn stabile și după diluare.

Cercetînd acțiunea viscozității fazei externe asupra viscozității emulsiei, *Knoeckel* și *Wurster* (17) au găsit următoarea legătură între valorile de viscozitate sub acțiunea unor cantități diferite de metilceluloză adăugată la mediul de dispersie.

Viscozitatea fazei externe în cP	9,5	20	35	80	130	270
Viscozitatea emulsiei în cP	34	95	205	460	830	1800

*Burlage* (5) amintește printre alți factori mai puțin importanți care influențează viscozitatea emulsiei și efectul electroviscos. Dacă particulele emulsionate au încărcătură electrică, viscozitatea este mai mare, deoarece aceste particule prin interacțiunea lor cu faza externă opun o rezistență mai mare la curgere. Efectul electroviscos, fiind dependent de numărul de particule, este mult diminuat în cazul emulsiilor diluate.

#### *Utilizarea agenților de viscozitate semisintetici ca stabilizanți ai emulsiilor*

Derivații de celuloză, în special metilceluloza (MC), etilhidroxietilceluloza (AHC) și carboximetilceluloza (CMC) se întrebunțează tot mai des în ultimul timp ca substanțe auxiliare în prepararea emulsiilor. Ei sînt utili în primul rînd prin efectul de stabilizare pe care îl exercită în emulsiile de tip U/A, prin mărirea viscozității fazei externe (6). De exemplu o cantitate de 3 % MC mărește viscozitatea apei de cca 10 ori, respectiv scade viteza de separare a emulsiei tot în aceeași măsură (3).

La 1—2,5 % MC, AHC și CMC formează hidrosol, în soluție mai concentrată formează hidrogel (6). *Kedvessy* (15), *Münzel* (20), *Gstirner* (11) și alți cercetători explică structura lor de hidrosol, respectiv de hidrogel în felul următor: macromole-

culele îmbibate se găsesc în sistemul apos destul de distanțate la o concentrație mică (1—2,5 %). Astfel, sub acțiunea unei forțe mecanice macromoleculele se pot deplasa liber, sistemul dispers coloidal curge liber, formează sol. La concentrații mai mari (cca 5 %) moleculele sînt mult mai aproape una de alta, deci datorită forțelor de adeziune elementele discontinue ale sistemului coloidal sînt blocate, nepermițînd o deplasare liberă. Fenomenul poate fi observat și microscopic, manifestîndu-se prin accentuarea caracterului de gel al sistemului în urma creșterii concentrației. Asemănător cu fenomenul care se petrece în general în sistemele macromoleculare filiforme, și în hidrogelurile derivaților de celuloză macromoleculele prezintă o structură reticulară, fixîndu-se prin forța de adeziune în punctele de atingere.

Acțiunea emulgatoare a derivaților de celuloză se manifestă la unii dintre ei (MC și AHC) și prin scăderea tensiunii superficiale a fazei apoase față de ulei, bineînțeles nu în așa măsură cum s-ar manifesta acest fenomen în prezența tensidelor. *Lottermoser* și *Goldberg* (cit. 10) au observat că la 35°, o soluție de 0,5 % MC scade tensiunea superficială a apei față de uleiul de parafină la 15,8 dyn.cm<sup>-1</sup>.

Tensiunea superficială a soluției de 2 % de AHC la 20° este în jur de 41—45 dyn.cm<sup>-1</sup>, prin agitare formează spumă (20).

După *Gstirner* (11) în MC grupările metoxi au un caracter lipofil, iar grupările libere de hidroxil ale celulozei pot fi considerate parte hidrofilă. MC are deci proprietăți de emulsionare, într-o oarecare măsură avînd și proprietatea de scădere a tensiunii interfaciale. Gruparea ionogenă Na-glicol a celuloz-glicolatului de sodiu (C.M.C.) este hidrofilă, deci lipsește caracterul amfifil al substanței, totodată și proprietățile de emulgator propriu-zis, pe care le are într-un anumit grad MC. Produsul are valoare HLB=10.5.

După *Stawitz* (cit. 10) eterii de celuloză cu numeroasele grupări hidroxilice dispersate în întreaga moleculă se orientează spre faza apoasă legîndu-se de ea, pe cînd partea formată din restul hidrofob al moleculei de glucoză este orientată spre ulei. Spre deosebire de MC și AHC însă, CMC nu prezintă proprietățile de mai sus, acționînd doar ca agent de viscozitate, după cum a constatat și *Hebberling* (12).

Derivații de celuloză își manifestă acțiunea emulgatoare în special în mediu neutru, slab acid sau slab alcalin. În general sînt suficiente 0,5—2,5 %, calculate la întreaga cantitate de emulsie. Referitor la prepararea emulsiilor cu ajutorul derivaților de celuloză, ei se pot utiliza pentru emulsionarea uleiurilor volatile, a uleiurilor grase, a cerurilor și hidrocarburilor, precum și a altor lichide organice (10).

Omogenizarea mecanică a acestor emulsii este necesară după *Gstirner* (10, 11), deoarece prin dispersarea mai avansată a fazei discontinue se asigură o viscozitate crescută datorită dimensiunii reduse a particulelor. Ori, avînd în vedere că stabilitatea acestor emulsii este în funcție de viscozitatea pe care o imprimă agentul macromolecular, o mărire a acestei viscozități, datorită gradului de dispersie avansat, contribuie la o stabilitate mai bună.

Derivații de celuloză se utilizează în emulsii cu precădere în locul tragacantei, a agar-agarului și a gumei arabice. Emulsiile se pot prepara atît cu mucilagii mai diluate 1—2 %, cit și cu hidrogeluri de 4—5 %, dependent de substanțele care trebuie emulsionate.

Hidrogelurile care intră în componența emulsiilor imprimă preparatului proprietăți farmacologice bune, ele fiind fiziologic indiferente, formează la locul de aplicare filme, gradul de cedare al medicamentelor din ele este în general bun, avînd totodată un grad de penetrație corespunzător (2).

Ținînd seamă de proprietatea mucilagiilor derivaților de celuloză de a scădea acțiunea conservanților prin fenomenul de adsorbție (14, 31), după *Czetsch-Lindenwald* (7) prepararea lor cu apă fierbinte asigură într-o anumită măsură o sterili-

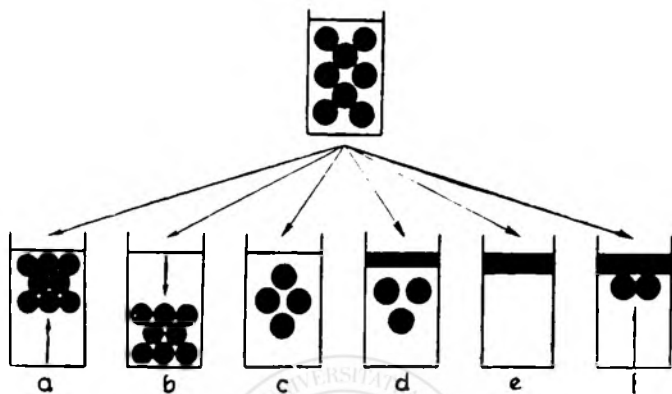


Fig. nr. 1: Schema procesului de descompunere a emulsiilor din punct de vedere al repartiției sferelor fazei discontinue, al gradului de dispersie și al stării de emulsie în general. Repartiția sferelor (instabil) a) ecremare; b) sedimentare; grad de dispersie (instabil) c) coalescență; stare de emulsie (instabil) d) separare parțială; e) separare totală; f) combinația celor trei instabilități

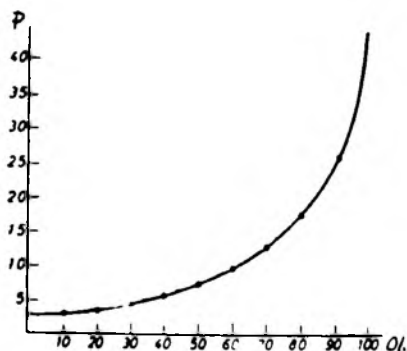


Fig. nr. 2: Concentrația fazei interne și influența ei asupra viscozității

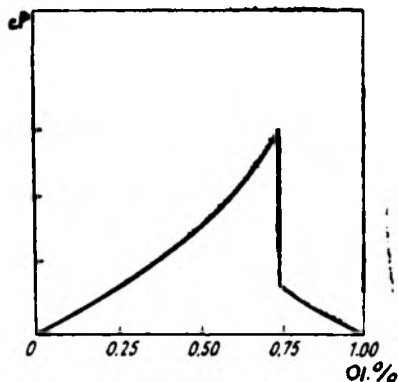


Fig. nr. 3: Viscozitatea și inversarea fazelor

tate a preparatului proaspăt, contribuind astfel la o conservabilitate mai bună a emulsiei.

După *Becher* (3) agenții de viscozitate nu au eficacitate singuri, dar asociați cu emulgatori propriu-ziși dau emulsii foarte stabile.

Trebuie remarcată compatibilitatea MC cu laurilsulfatul de sodiu, proprietate foarte avantajoasă, dacă ținem seama că derivații de celuloză dau emulsii mai stabile asociați cu substanțe tensioactive în formule de emulgatori complecși (3, 9).

Comparând eficacitatea MC și a CMC-Na în prepararea emulsiilor, *Becher* (3) citează lucrările lui *Morrison* și *Campbel* care au constatat că MC în concentrație mai mică este mai eficace decât CMC. Amestecul lor prezintă proprietăți stabilizante superioare, decât fiecare în parte. Un sort de CMC cu viscozitate ridicată scade tendința de spumificare la agitare a MC. MC scade în măsură mai pronunțată tensiunea interfacială dintre apă și ulei, decât CMC, dar are dezavantajul că nu poate fi utilizată pentru prepararea emulsiilor la o temperatură care depășește 40°, deoarece îi scade solubilitatea. În schimb, o emulsie preparată cu MC sub această temperatură este stabilă și peste 45°, deci emulsia poate fi încălzită ulterior. Totodată emulsiile preparate cu MC sînt mai puțin sensibile la variații de pH decât cele cu CMC.

*Stanciu* și colab. (30) au urmărit cantitatea minimă de emulgator cu care se poate realiza o emulsie stabilă. În acest scop au comparat eficacitatea unor agenți de viscozitate la emulsiile în apă a uleiurilor de floarea soarelui, parafină, ricină, terebentină și a uleiului de pește 10—30%. Ei au determinat „indicele de emulsionare” al acestor agenți, adică acea cantitate minimă de emulgator cu care se realizează emulsii stabile în timp determinat. Stabilitatea în cazul de față a fost urmărită 15 zile. Valorile obținute sînt trecute în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Cantitatea minimă de emulgator în g% necesară emulsionării.  
(Indicele de emulsionare după *Stanciu*)

Emulgatorul	Ulei de parafină	Ulei de floarea soarelui	Ulei de ricin	Ulei de pește	Ulei de terebentină
Agar-agar (sol. 1 %)	0,30	0,30	—	0,20	0,30
Gumă-arabică (sol. 50 %)	2,00	3,00	2,00	0,75	3,00
Metilceluloză (sol. 3 %)	1,00	0,40	0,40	0,60	0,50
Tragacanta (sol. 5 %)	—	1,50	2,00	0,50	0,50
Saponină (sol. 1 %)	—	0,10	0,08	0,08	—
Gelatină (sol. 2 %)	0,75	0,75	1,00	1,00	0,50

Pentru emulsionarea uleiului de pește *Gstirner* (10) și *Münzel* (20) preconizează utilizarea metilcelulozei și a etilhidroxietilcelulozei ca agenți de viscozitate în locul amestecului clasic de tragacanta și gumă-arabică, avînd avantajul că nu conțin oxidaze și peroxidaze — deci nu contribuie la oxidarea enzimatică a vitaminei A.

La prepararea emulsiei se pregătește mai întîi mucilagul de MC și în acest mucilag se emulsionează uleiul. Din cauza că MC nu are proprietăți emulsionante destul de marcate se poate adăuga 0,1% saponină. Pentru obținerea unui preparat mai stabil este necesară trecerea emulsiei prin omogenizator.

Formule de emulsii de ulei de pește (după *Gstirner*, 10) sînt prezentate în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

	I	II
Adulsion SL 400 (MC) sol. 4% (ca atare sau cu 1 g saponină)	300,0	300,0
Ulei de pește	400,0	400,0
Hipofosfit de calciu	6,0	2,5
Hipofosfit de sodiu	3,0	2,5
Fosfat dicalcic	—	5,0
Glicerol	75,0	—
Corector de gust	3,0	—
Apă distilată	213,0	290,0

Uleiul de pește se adaugă la mucilagul de MC în părți mici, agitând puternic, apoi se amestecă cu soluția sărurilor, glicerina și corectorul de gust și se diluează cu restul apei. Emulsia gata preparată se supune omogenizării mecanice.

Tot *Münzel* și *Gstirner* (20, 10) preconizează metilceluloza în formulele emulsiilor de ulei de ricin. La prepararea emulsiei de ulei de ricin *Gstirner* dă următoarea metodă:

Metilceluloză	8,0
Ulei de ricin	200,0
Apă distilată	300,0

Metilceluloza se dizolvă și după o hidratare de 24 ore se amestecă cu uleiul adăugat în părți mici, după care se completează cu faza apoasă și se omogenizează mecanic.

Emulsionarea uleiului de parafină cu ajutorul derivaților de celuloză a format subiectul a mai multor cercetări. Emulsiile de ulei de parafină se prepară în concentrații de la 20—60 %. Ca agenți emulsionanți *Gstirner* propune metilceluloza, Lanetta N., lecitina, guma arabică sau tragacanta (10).

Diferiți autori (cit. 10) dau formule de emulsii de ulei de parafină în apă, în care sînt utilizați derivații de celuloză sub formă de geluri 4—5 %.

Astfel după *Dultz* (cit. 10) emulsiile de ulei de parafină necesită o cantitate de 1,5—2 % MC, deoarece a constatat că 1 % MC nu asigură o stabilitate corespunzătoare, pe cînd cantități de 2,5 % și mai mari, dau emulsii prea viscoase.

I formula lui *Dultz*, II formula lui *Markert*, III—IV formula lui *Fa Kalle* (vezi tabelul nr. 3).

La prepararea emulsiilor de mai sus, se emulsionează întîi uleiul adăugat în părți mici la mucilagul agentului macromolecular. Cu emulsia albă, omogenă, se amestecă soluția substanțelor sau se suspendă componentele insolubile.

*Horsch* și *Stoermer* (13) propun pentru o emulsie de 40 % ulei de parafină, etilceluloză sub formă de mucilag 8 % în cantitate de 32,5 % g emulsie. Stabilitatea acestei emulsii se datorește printre altele și formării unei pelicule interfaciale cu calitate superioară. Cu rezultate bune se poate utiliza însă și MC și CMC.

*Bogs* și *Naumann* (4) utilizînd pentru emulsie de ulei de parafină 40 % în apă amestec de emulgator format din 2,5 % hidroxietilceluloză și 0,5 % saponină, au constatat că preparatul are o stabilitate bună (3 luni). La o conservare de lungă durată însă datorită scindării macromoleculi sub acțiunea microorganismelor, viscozitatea stabilizantului scade, ceea ce duce la descompunerea sistemului.

*Knoeckel*, *Wurster* (17) au cercetat stabilitatea emulsiilor ulei în apă, preparate cu MC asociată cu tenside. Emulsiile cu conținut de 25 % ulei de parafină au fost preparate cu un emulgator complex format din laurilsulfat de sodiu și MC de

Tabelul nr. 3

Formule de emulsii de ulei de parafină (după Gstirner 10):

	I	II	III	IV
MC (sol. 4%)	375,0	300,0	—	—
Adulcion KN 25 (sol. 5%) (CMC)	—	—	400,0	—
Adulsion KN 25 sau KN 2000 (CMC) (sol. 4%)	—	—	—	375,0
Ulei de parafină	400,0	400,0	400,0	350,0
Fenoltaleină	—	2,5	—	—
Zahăr	—	—	100,0	—
Zaharină	0,05	0,08	—	—
Efedrină hidroclorică	—	—	—	30,0
Vanilină	—	0,25	—	—
Nipagin	—	0,3	—	—
Alcool	—	30,0	—	—
Ol. Citri	0,2	—	—	—
Apă distilată	225,0	250,0	100,0	245,0

diferite calități (cu viscozități de 10, 25, 50, 100 și 400 cP). Stabilitatea a fost exprimată prin dimensiunea medie a particulelor, suprafața specifică a fazei dispersate  $m^2/ml$  și diametrul mediu al sferelor. În cursul conservării, timp de 7 luni, au urmărit influența viscozității fazei externe asupra stabilității și au constatat că, variația viscozității nu a fost proporțională cu gradul de coalescență. Ei au ajuns la concluzia că în sistemele cercetate (emulsii fluide) viscozitatea are un rol minor în stabilitatea emulsiei.

Ellö (9), cercetind stabilitatea emulsiilor unor uleiuri în apă preparate cu emulgatori complecși formați din MC și tenside, a constatat că emulsia nu prezintă o stabilitate mult mai bună în prezența agentului de viscozitate, totuși aspectul și gradul de dispersie al emulsiilor a fost mai corespunzător în prezența emulgatorului complex, format din Tween 60 și metilceluloză.

Davies, Rowson (8) au cercetat stabilitatea emulsiilor preparate cu derivați de celuloză, acordând atenție influenței pe care o exercită viscozitatea asupra proprietăților peliculei interfaciale. Ei au constatat că în timpul conservării emulsiilor, la metilceluloză și etilceluloză, printr-un proces de dehidratare, proprietățile de coloizi protectori slăbesc. Dacă acest proces este însă însoțit de depolimerizarea macromoleculilor, emulsia devine instabilă prin agregarea particulelor în urma scăderii viscozității. Carboximetilceluloza sodică a prezentat proprietăți stabilizante ceva mai slabe decât ceilalți derivați.

Incontestabilele avantaje pe care le prezintă derivații de celuloză au făcut ca aceste produse să fie tot mai des utilizate, atât ca atare, dar mai ales alături de emulgatorii tensioactivi, pentru a imprima emulsiilor o stabilitate mai bună și un aspect mai corespunzător. Aceste formule sînt cele mai reușite și pentru emulsiile emoliente.

Ținînd seama de marea varietate a sorturilor cu proprietăți diferite, care se manifestă în special printr-o gamă foarte largă de valori de viscozitate, este necesară compararea experimentală a formulilor de preparare în fiecare caz, pentru a determina procentul cu o eficiență optimă în cazul respectiv.

Sosit la redacție: 25 ianuarie 1971.



## Bibliografie

1. AXON A.: J. Pharm. Pharmacol. (1954), 6, 830; 2. BEACA M.: Pract. farm. (1970), 3, 1, 77; 3. BECHER P.: Emulsions. Theory and Practice. Reinhold Publ. Corp., New York, 1965; 4. BOGS U., NEUMANN H.: Pharmazie (1963), 18, 11, 750; 5. BURLAGE H. M., LEE C. O., RISSING L. W.: Physical and Technical Pharmacy. MC. Graw Hill. Book Comp. New York, 1963; 6. CIOCĂNELEA V.: Tehnică farmaceutică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1969; 7. CZETSCH-LINDENWALD H.: Sci. Pharm. (1958), 26, 197; 8. DAVIES R., ROWSON J.: J. Pharm. Pharmacol. (1960), 12, 154; 9. ÉLLŐ I.: Pharmazie (1962), 6, 356; 10. GSTIRNER F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, F. Enke Verlag, Stuttgart, 1960; 11. GSTIRNER F.: Einführung in die Arzneibereitung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart, 1968; 12. HEBBERLING H.: Pharmazie (1954), 9, 35; 13. HORSCH W., STOERMER H.: Pharm. Zentralhalle (1962), 101, 459; 14. KEDVESSY GY.: Gyógyszertechnológia. Medicina Kiadó, Budapest, 1968; 15. KEDVESSY GY.: Arch. Pharm. (Mitt.), (1966), 36, 7, 137; 16. KING A., MUKHERJEE N.: J. Soc. Chem. Ind. (1949), 58, 243. cit. 7; 17. KNOECKEL E., WURSTER D.: J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. (1959), 48, 1, 1; 18. MATYOK A., CSATH Z.: Farmacia (1970), 18, 2, 10, 7; 19. MULLINS D., BECKER H.: J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed. (1956), 45, 105; 20. MÜNDEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O.: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959; 21. MÜNDEL K.: Pharm. Acta Helv. (1956), 2, 230; 22. NEOGY T., GHOSH L.: J. Indian Chem. Soc. (1952), 29, 573; 23. NEOGY T., GHOSH L.: J. Indian Chem. (1953), 30, 113; 24. RAHM H., SOLIVA M., SPEISSER P.: Pharm. Acta Helv. (1961), 36, 1, 1; 25. SEILLER M. și colab.: Annales Pharm. Franc. (1967), 11, 733; 26. SHERMAN P.: J. Soc. Chem. Ind. (1950), 69, Suppl. 2, 70; 27. SCHRENZEL M.: Pharm. Acta Helv. (1970), 45, 12, 754; 28. STĂNESCU V., ZUBCOV D., MOTOCESCU R., FICA C., POPESCU C.: Farmacia (1963), 11, 7, 411; 29. STĂNESCU V., BEACA M., VITEC N., BARCARI V.: Practica farmaceutică III (1970), 1, 13; 30. STANCIU N., SAVOPOL E., CENUȘARU F.: Lucrări prezentate la Conf. Națională de farmacie București. 1958, p. 287; 31. TILMAN W., KURAMOTO B.: J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. (1957), 46, 211.