

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Ádám, doctor farmacist).  
Disciplina de industria medicamentului (cond.: conf. dr. I. Ristea, doctor în chimie)  
și Disciplina de chimie fizică (cond.: prof. dr. T. Goina, doctor în chimie)  
ale I.M.F. din Tîrgu Mureș

## OBȚINEREA UNOR SOLUȚII CONCENTRATE POLIVITAMINATE PENTRU UZ PEDIATRIC\*

Adriana Popovici, I. Ristea, Gyöngyi Dudutz, Maria Rogoșca,  
Gabriela Suciú, B. Tókéš, I. Papp, Veronica Lungu

S-a urmărit, pe baza unui studiu fizico-chimic efectuat anterior (17) elaborarea unei formule de soluție concentrată polivitaminată, care să realizeze o concentrație elevată de vitamine hidrosolubile și liposolubile sub formă de hidrosoli, administrabilă în picături, care să permită prelevarea unei cantități cât mai reduse (3—5 guttae) de soluție pentru doza unitară, destinată sugarilor și copiilor mici.

În acest scop a fost necesară:

a) selecționarea unor vehicule corespunzătoare care să permită rezolvarea unor mari dificultăți tehnologice (solubilitatea limitată a riboflavinei în diferiți solvenți și apă, dizolvarea dificilă a acidului ascorbic în concentrații ridicate, dificultatea includerii vitaminei A hidrosolubilizate provenită din soluția injectabilă) (23);

b) asigurarea unui gust plăcut, agreabil, care să mascheze mirosul tiaminei, gustul neplăcut al soluției hidrosolubile de vitamina A și al celorlalte vitamine cu gust amar;

c) asigurarea conservabilității soluției;

d) asigurarea stabilității fizico-chimice a vitaminelor asociate în timp;

e) elaborarea metodologiei de control al vitaminelor pentru urmărirea păstrării integrității lor în timp.

### Material și metode

Studiul experimental s-a efectuat pe 9 sisteme de hidrosoli polivitaminați avînd următoarele vitamine:

	Conc. ‰
Clorhidrat de tiamină	0,40 g
Fosfat de riboflavină	0,40 „
Clorhidrat de piridoxină	0,20 „
Acid ascorbic	15,00 „
Nicotinamidă	2,00 „
Palmitat de vitamina A (Sol. apoasă injectabilă conținînd 40 000 U.I. 2 ml)	500 000 U.I.

În cercetări anterioare (15, 17, 18) s-a constatat că unii polioli (glicerolul) în soluție apoasă, nu conferă o stabilitate convenabilă vitaminelor, dar facilitează dizolvarea acidului ascorbic în concentrații ridicate (15 ‰). Cosolvenții în asociere cu unele poliglucide au oferit un vehicul adecvat

\* Lucrare prezentată la Sesiunea de comunicări: „Cercetări noi în domeniul medicamentului”, Tîrgu Mureș, 18 XI 1978

pentru realizarea unor soluții concentrate polivitaminate, motiv pentru care s-au testat asocierile conținând diferite proporții dintre aceștia. Pentru asigurarea unei concentrații elevate în vitamina B<sub>2</sub>, s-a utilizat sarea de sodiu a fosfatului de riboflavină.

Dintre edulcoranți s-a testat: zaharoza 9<sup>0</sup>/<sub>0</sub> și zaharina (2 tablete la 100 g vehicul).

Dintre corectorii de gust și miros, s-au utilizat: esența de caise (uz alimentar); esența de portocale (uz alimentar), soluția alcoolică de ulei de mentă 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, 1—2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; soluția alcoolică de ulei de anason 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>:

S-au utilizat următoarele 9 vehicule compuse:

— Soluțiile 1, 2 și 3 conțin un amestec în proporții diferite de propilenglicol-glicerol-apă;

— Soluția 4 diferă de soluția 3 prin urmărirea eficacității a doi edulcoranți (zaharoza și zaharina);

— Soluția 5 diferă de soluția 4 prin urmărirea eficacității a doi corectori de gust: esența de caise 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> și soluția alcoolică de ulei de mentă 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>;

— Soluția 6 și 7 prezintă un amestec hidrosolubil cu macrogoli (PEG 400 și PEG 4 000) diferențiați prin prezența unor edulcoranți diferiți (zaharoza 9<sup>0</sup>/<sub>0</sub> și zaharina 2 tablete) ambele având același aromatizant (esența de portocale 3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>);

— Soluția 8 conține un amestec hidroglicerinat aromatizat cu soluție alcoolică de ulei de anason 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>;

— Soluția 9 este un amestec de glicerol-propilenglicol-sorbitol, aromatizat cu soluție alcoolică de ulei de mentă 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Toate soluțiile realizate au fost conservate și stabilizate cu stabilizanți și antioxidanți a căror eficacitate și selecție au fost precizate anterior (14, 17, 18, 20).

S-a determinat: tiamina prin metoda fluorometrică, riboflavina și nicotinamida prin metoda polarografică, acidul ascorbic iodometric, iar vitamina A și piridoxina prin metoda spectrofotometrică (14, 15, 16, 17, 18, 20). Soluțiile concentrate polivitaminate, realizate după o tehnologie proprie fiecărui preparat, au fost conservate la temperatura camerei (22° C) timp de 11 luni, urmărindu-se prin determinări analitice periodice, modificarea conținutului în vitamine, în timp. Rezultatele sînt cuprinse în figura nr. 1.

### Discuția rezultatelor

Observațiile care s-au făcut asupra stabilității vitaminelor hidrosolubile, se referă la un interval de 11 luni pentru preparatele 1 și 2, și la o perioadă de 6 luni pentru celelalte vehicule, după cum reiese din graficul nr. 1.

— Vitamina B<sub>1</sub> prezintă cea mai marcată labilitate în timp, dintre vitaminele incluse. După 6 luni, pierderile sînt în jur de 40<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, indiferent de natura vehiculului, cu excepția preparatului 1 care după 5 luni păstrează o proporție de 94<sup>0</sup>/<sub>0</sub> tiamină.

— Vitamina C scade în timp între 1,28—11<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Cea mai bună stabilitate se observă în soluția 3 și cea mai redusă în soluția 9, după 6 luni de conservare, în timp ce soluția 1 își menține conținutul în acid ascorbic chiar după 11 luni de conservare.

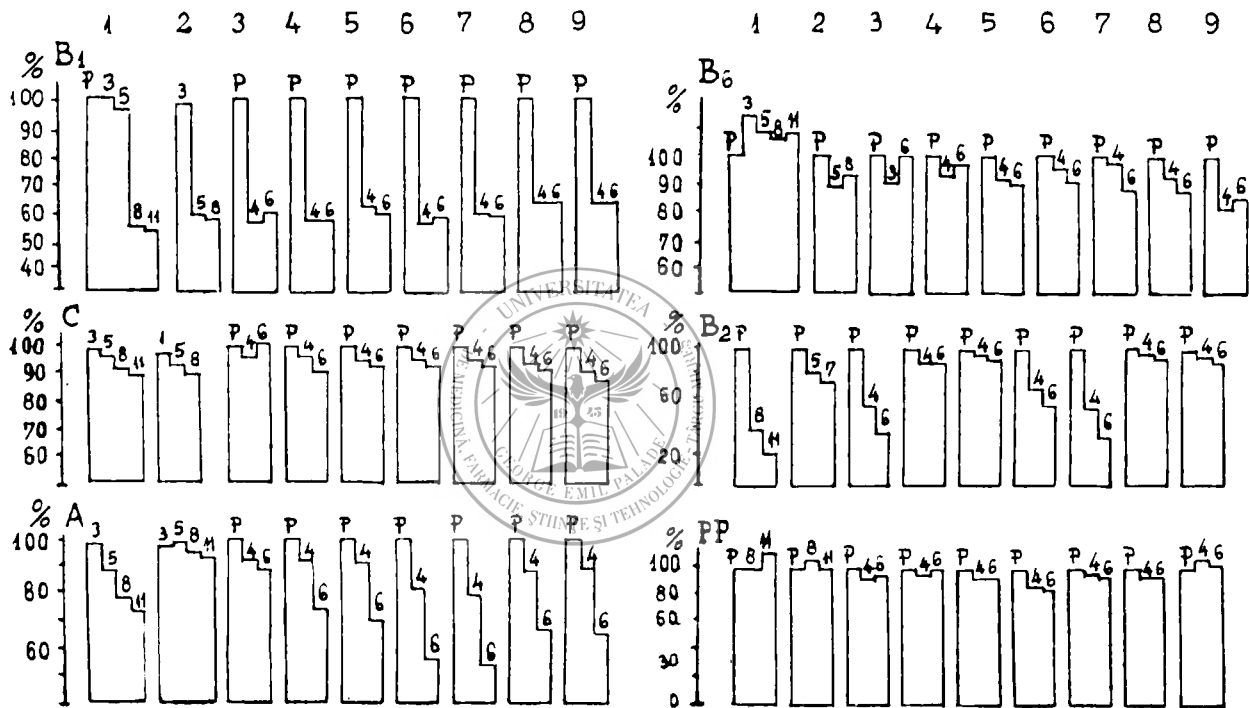


Fig. nr. 1. Modificarea conținutului în vitamine din soluții concentrate. 1-9 = soluțiile urmărite, P = concentrația la preparare; 3-4-5-6-8-11 = timpul (în luni) de urmărire a stabilității preparatelor

— Vitamina A se menține în concentrații ridicate în soluțiile 1, 2 și 3 (pierderi pînă la 10 %) timp de 6 luni, iar soluțiile 4 și 5 se păstrează doar 4 luni. Doar preparatul 2 își menține concentrația corespunzătoare după 11 luni. Cele mai semnificative scăderi se observă în vehiculele pe bază de macrogoli (soluțiile 6 și 7).

— Vitamina B<sub>6</sub> manifestă pierderi între 0—15 % în funcție de vehicul. Soluțiile 1 și 4 sînt cele mai corespunzătoare, căci pierderile după 11 luni sînt situate doar între 0—3 %. Scăderi peste 10 % se observă în soluțiile 5, 7, 8 și 9.

Vitamina B<sub>2</sub> prezintă o stabilitate corespunzătoare după 6 luni de conservare în preparatele 4, 5, 8 și 9. Pierderile în piridoxină se accentuează pînă la 80 % după 11 luni de păstrare.

Vitamina PP se menține foarte bine în toate preparatele, fără scăderi semnificative.

În ceea ce privește aspectul soluțiilor, se constată că preparatele 4, 6 și 8 se mențin limpezi, soluțiile 1, 2 și 3, sînt ușor opalescente, soluția 5 are un sediment fin, iar soluția 7 are culoarea brună mai intensă.

Din aceste rezultate se observă unele aspecte caracteristice: în forme concentrate polivitaminatate, tiamina și riboflavina prezintă o labilitate mai accentuată decît în forme diluate (14, 18, 20), fără deosebiri în privința structurii vehiculului sau a timpului de urmărire. Vitamina C și PP se mențin destul de bine în vehiculele concentrate iar degradarea piridoxinei și a vitaminei A este dependentă de natura solventului. În ce privește compoziția vehiculului, se observă că vehiculele hidroglicerinate nu sînt satisfăcătoare ca și amestecurile hidromiscibile de macrogoli. Stabilitatea vitaminelor hidrosolubile este avantajată prin includerea acestora în cosolvenți (propilenglicol-glicerol-apă).<sup>25</sup>

Edulcoranții utilizați (zaharina, zaharoză) nu influențează stabilitatea, doar gustul preparatului. Dintre aromatizanți se observă o eficacitate în cazul utilizării esenței de caise și uleiului de mentă.

Pe baza acestor rezultate se optează pentru selecționarea unui vehicul complex, stabilizat, pe bază de cosolvenți, conservat și aromatizat cu esență de caise și edulcorat, care menține o stabilitate convenabilă a vitaminelor asociate, timp de minimum 6 luni.

Studiul a permis selecția unei formule destinate prelucrării în micro-producție, a cărei posologie este de 5 picături pentru copii, 10 picături pentru adulți, de 2—3 ori pe zi, în amestec cu apă, sucuri de fructe sau alimente.

### Bibliografie

1. *Ban Petra*: Farmacia (1970), 18, 1; 2. *Ban Petra, Levente Lucia, Mutu Ștefania*: Farmacia (1977), 25, 3, 155; 3. *Ciocănelea V. și colab.*: Scientia Pharm. Proceedings of the 25-th Congr. of Pharm. Sci., Praga, 1965 aug. 24—25; 4. *Ciocănelea V. și colab.*: Farmacia (1965), 18, 9, 513; 5. *Chakravarty D. și colab.*: J. Ind. Pharm. (1965), 9, 8, 359; 6. *Gstirner F.*: Arch. Pharm. (1960), 4, 162; 7. *Gstirner F.*: Arch. Pharm. (1960), 4, 61; 8. *Hüttenrauch R.*: Die Pharmazie (1965), 243, apr.; 9. *Ismail A. Saad, Ismail A. Emad*: Die Pharmazie (1975), 30, 1; 10. *Macek T. I.*: Amer. J. Pharm. (1960), 132, 433; 11. *Mihăilescu F., Savopol E.*: Farmacia (1966), 2, 113; 12. *Popescu C., Brăileanu I.*: Îndreptar farmaceutic. Ed. medicală, București.

1976; 13. *Popovici A.*: Practica farmaceutică (1970), 3, 31; 14. *Popovici A.* și colab.: Cercetări în vederea realizării unor preparate farmaceutice polivitaminatate. Comunicare la Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale din Tîrgu Mureș, 4 apr. 1976; 15. *Popoviciu A., Giurgiu M., Rogoșca M.*: Studiul stabilității și cedării acidului ascorbic din soluții. Comunicare la simpozionul din 26 oct. 1974, Tîrgu Mureș; 16. *Popovici A.* și colab.: Practica farmaceutică (1977), 15; 17. *Popovici A.* și colab.: Studiul stabilității vitaminelor hidrosolubile în sisteme lichide concentrate. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu Mureș, ian. 1978; 18. *Popovici A.* și colab.: Stabilirea duratei de valabilitate a unor siropuri polivitaminatate. Comunicare la „Primul simpozion al medicamentului original românesc” București, 19—20 ian. 1978; 19. *Remington's*: Practice of Pharmacy. Mack Publishing Cr., Eston, Pennsylvania, 1965; 20. *Ristea I.* și colab.: Studii privind condiționarea unor preparate cu vitamine pentru uz pediatric. Comunicare la Sesiunea anuală a Centrului de cercetări medicale din Tîrgu Mureș, febr. 1975; 21. *Dumitrescu Anamaria*: Studiu asupra stabilității unor preparate farmaceutice cu vitamine hidrosolubile. Teză de doctorat. I.M.F. București, 1978; 22. *Wels F. V., Lubowe I.*: Cosmetics and the Skin. Reinhold Publ. Co. New York, 1964; 23. \*\*\* Normă internă pentru soluția injectabilă de vitamina A hidrosolubilă; 24. \*\*\* Farmacopeea Română ed. IX-a. Ed. medicală, București, 1976.

*Adriana Popovici, I. Ristea, Gyöngyi Dudutz, Maria Rogoșca, Gabriela Suctu, B. Tökés, I. Papp, Veronica Lungu*

### **SOME CONCENTRATED POLYVITAMIN — CONTAINING SOLUTIONS FOR PAEDIATRIC USAGE**

The stability of 6 vitamins has been followed up in concentrated solutions administered as drops to sucklings and children, in 9 complex, stabilized, edulcorated and aromatized systems of cosolvents. The best vehicles are those made up of polyols, being edulcorated (sugar 9%), preserved (alcoholic solution of nipaesters 1%) and aromatized (apricot essence 2%), which maintain the vitamin concentration over 90% for 11 months of preservation.

*Sosit la redacție: 20 februarie 1979*

---