

## CERCETAREA IN VITRO A RAPORTULUI DE SOLUBILITATE A SALICILATULUI DE METIL DIN DIFERIȚI EXCIPIENȚI

Z. Hankó, E. Szánthó, Z. Csath, J. Papp, M. Gáspár

În terapia percutană a reumatismului se utilizează numeroase preparate tu-pizate și magistrale avînd conținut de salicilat de metil. Acțiunea acestor prepa-rate depinde în primul rînd de absorbția lor, aceasta fiind în funcție de solubili-tatea substanței în excipient, respectiv în piele.

Absorbția salicilatului de metil a fost studiată de numeroși cercetători, care au administrat percutan preparatul singur sau împreună cu diferiți excipienți și au determinat cantitatea de salicilat eliminată prin urină. Primii care au efectuat cercetări cu salicilat de metil fără adăugare de excipienți au fost *Sauberland* (1898) și *Dress* (1902). Ei au constatat că 9,4% din cantitatea de salicilat de metil poate fi pusă în evidență în urină. *Monoorps* (1930), *Brown* și *Scott* (1934) au urmărit absorbția în prezența unor excipienți ca de exemplu în emulsia apoasa. Ei au observat că absorbția este mai slabă în soluții cu alcool de 95%, iar din uleiul de măsline și uleiul de parafină absorbția este aproape nula. Același lucru se constată și în cazul unturii de porc, dar dacă aceasta conține puțină lanolină absorbția devine mai bună.

Mulți autori au studiat comparativ absorbția esterilor acidului salicilic din același excipient. Rezultatele obținute sînt foarte diferite. *Schultze* (1957) crede că aceste diferențe se datorează faptului că autorii nu au luat întotdeauna în considerare în cursul dozării acidului salicilic din urină proprietatea acestuia de a apare în proporție de 90% sub formă cuplată care nu poate fi pusă în evi-dență decît după o hidroliză de lungă durată.

Cercetările în legătură cu absorbția preparatelor de salicilat de metil din excipienții moderni sînt foarte lacunare. Ocupîndu-se de absorbția percutană a altor substanțe active, *Szerémi* a stabilit că absorbția cea mai bună se face din metilceluloză, mucilag de tragacanta și polioxietilen 1500. *Dostrigoie* a studiat rolul substanțelor tenso-active din punctul de vedere al anezicelor. El a constatat că aceste substanțe se absorb mai bine în prezența cetohezoxinei și a lauril-sulfatului de sodiu și mai puțin bine în prezența tweenului 80.

Bazați pe observațiile relatate pînă acum, am studiat relațiile de solubilitate și absorbție a preparatelor de salicilat de metil cu excipienți moderni. Experien-tele noastre au căutat să elucideze următoarele probleme:

1. Care sînt excipienții cei mai corespunzători pentru prepararea medicamen-telor cu conținut de salicilat de metil, destinate utilizării percutane — și
2. Ce cantitate din substanța activă a acestor preparate poate fi extrasă prin dizolvare în ulei de floarea soarelui în conținutul căruia se află colesterol-si-milar lipidelor din piele.

*Descrierea cercetărilor.* Datele referitoare la solubilitatea salicilatului de metil au fost completate cu experiențele noastre. Din aceste date rezulta că salicilatul de metil se dizolvă în apă la 22° în proporție de 0,0225%, iar la 30° în proporție de 0,0740%. În alcool de 90° dizolvarea se efectuează 1:1, iar în alcool de 70° 1:10.

Am determinat solubilitatea și în alcool de 60° și 50°, observînd că în primul caz la temperatura camerei se dizolvă în procent de 6%, iar în al doilea caz în proporție de 3%. În mediu apos am încercat să mărim solubilitatea cu ajutorul Tweenului 80. Am constatat

că pentru dizolvarea perfectă a 1 g de salicilat de metil în 100 g apă sînt necesari 6 g de tween.

Dintre excipienții compuși, gliceroalcoolul F. R. VII, (spirt 46, glicerină 40, apă 14) menține în soluție 5% salicilat de metil.

Am studiat de asemenea următorii excipienți compuși: emulsia preparată cu saponină și tragacantă (0,5% tragacantă, 0,20 ml soluție de saponină „Merck” de 8%) care menține în emulsie stabilă 1% de salicilat de metil.

Am cercetat unguentul de stearină preparat după următoarea prescripție: stearină 12,5 g, ulei de ricină 10 g, amoniac hidric soluție 1,5 g, glicerină 30 g, apă distilată 50 g. În această bază de unguent 1 g de salicilat de metil se poate dispersa în condiții optime. Am preparat un unguent conținând 1% salicilat de metil, cu „Unguentum emulsificans anionicum” oficial în Addenda Farmacopeei Maghiare V, care conține emulgenți de tip O/A „Unguentum antireumaticum” din FoNo (Farmulae Normales) 1958 care conține 10% salicilat de metil, are la bază excipienți asemănători. (Compoziția este următoarea: ceară albă 3 g, lanolină 10 g, vaselină albă 34 g, ulei de parafină 20 g, alcool cetilic 30 g, lauril sulfat de sodiu 3 g, apă 1,5 g.)

Am mai preparat un „unguent emulsifiant hidroalcoolic anionic” (denumire data de noi), adăugînd la unguentul emulsifiant anionic o cantitate egală de soluție de salicilat de metil 2% în spirt de 45°.

Gelul hidroalcoolic de bentonită a fost preparat în felul următor: în soluție de salicilat de metil 1% cu alcool de 50° am obținut un gel avînd un conținut în bentonită de 10%.

Unguentul de carbowax-bentonită a fost preparat din gel de bentonită (cu un conținut în bentonită de 6%) în care am dizolvat 20% carbowax 1600. În această bază am dispersat 1% salicilat de metil.

Gelul de tragacanta preparat din tragacantă 5 g, glucoză 2 g, glicerină 20 g și apă 100 g a dispersat foarte ușor 1% salicilat de metil.

În sfîrșit am studiat două preparate tipizate: saliformul, pomadă cu excipient pe bază de lanolină conținînd 3,78% salicilat de metil, — și antireumatic, frecția avînd ca solvent alcool, de 50° și 4% acetonă.

Trecerea prin dizolvare a salicilatului de metil din excipienții enumerați mai sus am studiat-o în felul următor: se știe că salicilatul de metil are o grupă fenolică liberă care cauzează colorarea lui în violet în prezența clorurii ferice. Compusul colorat ce apare se dizolvă foarte bine în uleiuri grase. În cursul cercetărilor noastre raportul de solubilitate al principiului activ a fost studiat cu ajutorul unor grăsimi similare lipidelor pielii. De aceea am folosit ulei de floarea soarelui în care am dizolvat în prealabil 0,1% colesterol. Determinarea am efectuat-o adăugînd la 5 ml soluție sau 5 g unguent, 5 picături de soluție de clorură ferică (3%) și apoi am amestecat bine. Preparatele colorate în violet le-am amestecat cu 5 ml ulei, agînd de mai multe ori timp de o jumătate de oră. După separarea uleiului am urmărit gradul de decolorare a preparatului. Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul de mai jos.

**Concluzii:** Pe baza rezultatelor obținute în cursul cercetărilor noastre se constată că difuzia salicilatului de metil în ulei de floarea soarelui conținînd colesterol se efectuează mai bine și mai repede în următoarea ordine: soluție apoasă, soluția cu alcool de 50°, antireumatic, gel hidroalcoolic de bentonită, gel de carbowax bentonită, soluție cu alcool de 60°, unguent emulsifiant hidroalcoolic anionic, emulsie de saponină, gel de tragacanta. Difuzia se face lent din glicero-alcoolat și saliform, și este necorespunzătoare din soluție cu tween 80, unguent emulsifiant anionic și unguent de stearină.

Din cele de mai sus rezultă că dizolvarea salicilatului de metil din excipienții examinați este foarte variată. Ținînd seama că la preparatele administrate percutan absorbția depinde de condițiile solubilității principiului activ, presupu-

Preparatul	Observații
Soluție apoasă saturată	Salicilatul de metil se dizolvă complet în câteva minute
Soluție de 1% cu alcool 50°	În 3 minute se dizolvă în parte și în 10 minute complet
Antireumatic frecție	Rezultatul este identic cu cel al soluției alcoolice 1%
Soluția alcoolică de 60°	În 6 minute se dizolvă în parte, în 20 de minute complet
Emulsie cu saponină	Intensitatea culorii scade după 30 de minute atingând punctul minim după 2 ore
Glicero alcoolat	Intensitatea culorii scade după o oră dar nu dispăre nici după 12 ore
Gel de tragacanta	Intensitatea culorii scade după 30 de minute, iar după o oră jumătate rămâne o colorație violet-pală
Gel hidroalcoolic de bentonită	Se dizolvă complet în ulei în timp de 2—3 minute
Unguent de carbovax bentonită	Intensitatea culorii scade, după 10 minute decolorarea producându-se în curs de 30 minute
Soluția apoasă cu tween 80	Salicilatul de metil nu se dizolvă în ulei nici după 24 de ore
Unguent de stearină	Dizolvarea nu se produce nici după 12 ore
Saliform	Dizolvarea salicilatului de metil începe după 30 de minute și se termină după 12 ore
Unguent emulsifiant anionic	Decolorarea nu se produce nici după o oră
Unguent emulsifiant hidroalcoolic anionic	Intensitatea culorii scade în 4—5 minute și după 12 minute se decolorează

nem că această absorbție a salicilatului de metil corespunde enumerării pe care am dat-o mai sus. Pe baza cercetărilor noastre considerăm că cele mai corespunzătoare din punct de vedere terapeutic sînt preparatele din care salicilatul de metil s-a dizolvat în timpul cel mai scurt și în modul cel mai complet.

La interpretarea rezultatelor obținute in vitro trebuie să luăm în considerare și faptul că absorbția in vivo a salicilatului de metil poate fi influențată fie pozitiv, fie negativ de factorii anatomici și fizico-chimici (ca de ex. structura complexă a lipizilor din piele, existența straturilor cutanate și a barajului dermic). Totuși rezultatele experiențelor noastre pot furniza unele elemente de orientare în legătură cu procesul de absorbție din diferiți excipienți.

*Sosit la redacție: 1 martie 1961.*

*Bibliografia la autori.*