

STABILIZAREA SUSPENSIILOR DIN RECEPTURA DERMATOLOGICA CU AJUTORUL BENTONITEI INDIGENE

I. Căpușan, V. Boroș, I. Costiniuc

În ultimii ani, în literatura farmaceutică din țara noastră, numeroase lucrări se ocupă de utilizarea farmaceutică a bentonitei (*Stanciu, Opari, Tuchel*), care apreciind calitățile produsului indigen, recomandă stabilirea unui standard, în vederea introducerii acestei substanțe în industria farmaceutică (1,2).

Un colectiv de muncă al farmaciei clinicilor din Cluj în colaborare cu Clinica dermato-venerologică, studiind posibilitățile de utilizare a bentonitei a reușit s-o introducă în receptura dermatologică curentă. Prin aceasta s-a pus la punct un nou excipient, ușor de manevrat și ușor de îndepărtat de pe suprafața cutanată. În ce privește utilizarea bentonitei, în lucrarea de față ne vom referi în mod special la calitatea ei de stabilizator al unor suspensii coloidale instabile, folosite în terapeutila dermatologică. Efectele terapeutice au putut fi verificate pe un număr mare de bolnavi, confirmând faptul că stabilirea mixturilor cu ajutorul bentonitei constituie un progres terapeutic, ceea ce indică aplicarea acestei inovații pe o scară largă.

Țara noastră este bogată în zăcăminte de bentonită dintre care, cea de la Valea Chioarului (regiunea Cluj), este deosebit de valoroasă chiar sub raport european. Cercetă-

torii care s-au ocupat de această bentonită, au putut constata că în ciuda conținutului ridicat de calciu ea are proprietăți apropiate de cele ale bentonitei sodice.

Datele de mai sus au trezit interesul colectivului nostru de muncă cu atât mai mult cu cât această bentonită este ușor de obținut, fiind exploatată de „Întreprinderea Minieră” regiunea Cluj.

Amintim unele calități avantajoase ale bentonitei din Valea Chioarului:

- conținutul în particule coloidale bogate în Na;
- impuritățile constituite din pietriș, nisip și lut, se pot îndepărta cu ușurință prin spălare.

Compoziția particulelor după mărimea lor este următoarea:

- pietriș și nisip grosolan (particule peste 0,2 mm), 6,49%;
- nisip fin (particule între 0,2—0,02 mm) — 19,29%;
- sediment (particule între 0,02—0,002 mm) — 26,91%;
- suspensii coloidale (particule sub 0,002 mm) — 47,31%.

Din cele de mai sus reiese clar posibilitatea separării acestor compuși în vederea obținerii unei suspensii coloidale fine (5).

Zăcămintele de bentonită sînt exploatate la suprafață. Minereii în stare brută se prezintă sub formă de bulgări de culoare brună sau cenușie, fărimcioși ce se pot măcina ușor. Amestecată cu apă, bentonita se umflă și în funcție de cantitatea de apă absorbită dă naștere unui gel fluid sau semifluid. Cercetările noastre au fost îndreptate mai ales în direcția studiului acestor proprietăți.

Bentonita în stare de gel este relativ viscoasă și conține în suspensie atât praf de rocă minerală, cit și mîmereuri argiloase. Utilizarea farmaceutică a bentonitei impune purificarea ei prealabilă. În acest scop am aplicat următoarea metodă: se macină 1 kg de bentonită, ce se înglobează prin agitare permanentă în mod treptat în 10 l apă (apa dură prin conținutul ei ridicat în calciu nu este indicată în acest scop).

Suspensia formată se agită apoi la intervale de 2—3 ore, pînă se obține umflarea completă a microparticulelor de bentonită, iar după ultima agitare se lasă în repaus timp de 12—24 ore, în care particulele grosolane se depun la fundul vasului, iar partea coloidală rămîne în suspensie, putînd fi separată ușor prin sifonare.

Suspensia coloidală astfel obținută se diluează mai departe stabilindu-i după legea lui Stokes o densitate cuprinsă între 1,035—1,045 la 20°C. Din suspensia aceasta mai diluată se îndepărtează în continuare prin sedimentare particulele mai voluminoase, obținîndu-se astfel un coloid de montmorillonită aproape pură, utilizabilă în terapia dermatologică, grație proprietăților ei deosebite (6).

Pentru obținerea bentonitei purificate sifonăm suspensia apoasă de pe sedimentul fin, evaporăm apa și uscăm bentonita la o temperatură sub 150°C, și o trecem printr-o sită nr. VI.

Bentonita purificată este o pulbere gălbuie sau cenușie, fără miros, cu gust argilos. În apă e insolubilă, dar în contact cu ea se umflă mărindu-și volumul de 20 ori. Cu 15—20 părți de apă, formează un gel cu proprietăți tixotrope, adică gelul prin agitare se transformă în sol și invers, solul coloidal prin repaus trece din nou în gel. Transformarea sol-gel este reversibilă la infimt.

Proprietățile fizico-chimice ale bentonitei se identifică conform prevederilor cuprinse în farmacopeele U.S.P. XV, farmacopeea 2-a cehoslovacă sau farmacopeea elvețiană ed. V-a, supl. III, în care condițiile în privința calității, sînt aproape identice. Bentonita de la Valea Chioarului nu numai că satisface prescripțiunile farmacopeelor amintite, dar chiar le întrece pe cele mai multe.

În cele precedente am amintit proprietatea bentonitei de a forma un gel. Asupra acestei proprietăți trebuie să insistăm, întrucît din punct de vedere farmacologic este cea mai importantă. Bentonita purificată, amestecată cu apă în proporție de 5%, dă naștere unui gel de consistența muclagiului, avînd o capacitate deosebită de a stabiliza suspensiile unor pulberi medicamentoase, împiedicînd sedimentarea lor chiar la un interval de o săptămînă. Această proprietate a bentonitei e prezentă chiar la o concentrație de 2%.

A doua proprietate avantajoasă a acestei substanțe e capacitatea ei de schimbător de ioni. Bentonita își schimbă cu ușurință cationii cu cationii medicamentelor înglobate în ea,

astfel încît cationul activ din punct de vedere farmacologic intră în molecula de bentonită devenind mai activ și de o eficacitate mai constantă.

De altă parte, prin fixarea din partea acestor ioni a scheletului gelului acesta devine mai plastic și trece la consistența unei alifii. În vederea studiului acestor proprietăți plastice de formare a gelului și de a-și mări consistența în prezența cationilor străini, am înglobat în suspensia coloidală de bentonită săruri solubile de Pb, Hg, Bi și Zn. Drept rezultat al acestor încercări, chiar la un conținut de 2—3% de bentonită, am obținut o formă medicamentoasă de consistența unei alifii, dar am observat formarea unui gel de consistență identică și în urma introducerii de săruri metalice insolubile ca Bi subnitric, Zn oxidat sau Ba sulfuric.

A treia proprietate avantajoasă a gelului de bentonită, este aceea că se adaptează în limite largi la variațiile de pH, fără descompunerea sistemului său coloidal, în cazul că această variație nu e produsă de acizi minerali.

Suspensia apoasă a bentonitei din Valea Chioarului prezintă un pH cuprins între 8—8,50. În caz că se amestecă cu substanțe medicamentoase cu pH neutru, pH-ul poate fi coborît prin acid boric la 5—6. Cantitatea de acid boric scotită pe greutatea de praf de bentonită uscată în acest caz este de 10%. În caz că formula farmaceutică prescrie stabilirea unui pH cuprins între 3—10, acesta se poate realiza fără urmări asupra calității gelului.

A patra proprietate utilă a bentonitei este capacitatea ei dispersantă, datorită căreia poate absorbi și menține în suspensie fină uleiuri, grăsimi sau gudroane, calitate deosebit de utilă în terapia dermatologică.

Între calitățile demne de amintit ale bentonitei mai trebuie amintită și capacitatea de adeziune, astfel că întinsă pe piele constituie o peliculă aderentă ce fixează substanțele active. Formarea acestei pelicule nu exercită efecte nocive asupra pielii.

Aruincînd o privire de ansamblu asupra calităților fizice ale bentonitei constatăm că ele sînt deosebit de favorabile pentru stabilizarea mixturilor agitante. Mixturile și suspensiile pregătite cu bentonită își pierd caracterul lor de amestecuri labile, devenind forme stabile, ceea ce după definiția lui Münzel, constituie un gel plastic, adecvat tratamentului topic.

Examînid calitățile fizice și farmacodinamice ale formelor medicamentoase amintite, ameliorate prin bentonită, tragem următoarele concluzii favorabile:

1. Această nouă formă, ce s-ar putea numi și hidro-gel permite dispersarea fină a medicamentelor solide și lichide pe suprafața cutanată;
2. substanțele active hidrosolubile apar în dispersie moleculară, pe care bentonita o pune în contact deplin cu suprafața cutanată;
3. medicamentele lichide nemiscibile cu apa, ca gudroane etc., le emulsionază în microparticule, formă prin care ele vin în contact cu pielea;
4. bentonita permite aplicarea unui tratament combinat prin folosirea simultană în aceeași compoziție a unor medicamente hidrosolubile și altele insolubile în suspensie;
5. stabilind un pH acid, gelul de bentonită favorizează menținerea „mantalei acide” cutanate în tot decursul tratamentului;
6. îndepărtarea hidrogelului de pe piele, fiind posibilă cu apă, nu produce dificultăți nici pe suprafețele cutante mai păroase;
7. bentonita cuprinsă în mixtură apare sub forma unei dispersii fine, ca un stabilizator, avînd și un efect de a mări aderența preparatului față de piele; preparatul este complet neiritant;
8. contactul direct al suspensiei de bentonită cu pielea permite scăderea concentrației substanțelor active.

Bentonita s-a introdus în terapia dermatologică în urma studiilor lui Esmé, Griffon, Leroux, Chéramy și Malangeau, fiind cunoscute proprietățile ei de a produce emulsii și suspensii stabile ca cele de tipul apă în ulei sau ulei în apă.

În țara noastră, posibilitățile de aplicare în dermatologie ale bentonitei au fost studiate de colectivul clinicii prof. *Teodorescu*, care a urmărit în mod deosebit absorbția unguentului de bentonită de tipul ulei în apă (7).

Noi am studiat posibilitățile de utilizare a bentonitei, sub raport dermatologic în diverse forme medicamentoase. Pentru aceasta, colectivul mai restrâns al farmaciei clinicilor, a pus la punct în prealabil, procedeul de purificare deja arătat. Apoi, gelul a fost supus unei verificări calitative, pe baza indicațiilor din literatură. S-a cercetat astfel capacitatea de gelificare, de hidratare, de granulație coloidală, umiditatea și pH. După cum am mai amintit, rezultatele constatărilor noastre au corespuns prescripțiilor farmacopeelor citate.

În privința utilizării bentonitei în alifii, am publicat o lucrare în „Farmacia” nr. 2, 1961.

În cele ce urmează prezentăm experiențele noastre în privința folosirii bentonitei ca stabilizator al mixturilor agitante. Mixturile agitante, grație calităților terapeutice multiple pe care le posedă, se bucură de o largă utilizare în dermatologie (8, 9). Pe lângă avantajele ce le au, prezintă însă și neajunsul separării rapide a fazei lichide de cea solidă, și din cauza aceasta e nevoie să fie agitată de fiecare dată înainte de utilizare. Ca o consecință a acestei instabilități, apare și o altă deficiență și anume aceea că substanțele active, atât cele dizolvate în faza lichidă, cât și cele dispersate o dată cu faza solidă, nu realizează suspensii durabile și omogene, provocând deosebiri importante de concentrație în diversele straturi ale amestecului, având drept urmare o acțiune terapeutică inegală. În afară de aceasta, înglobarea în mixtură a unor substanțe liposolubile sau a gudroanelor (ol. cadini etc.) nu e posibilă din cauza separării lor rapide, ele constituind un strat independent.

Evitarea neajunsurilor amintite poate fi realizată prin introducerea unor substanțe stabilizatoare în formula clasică a mixturii. După cum am mai arătat bentonita e un excelent stabilizator, care în afară de avantajele amintite este și foarte ușor de procurat, e ieftină și posedă efecte constante. Adăugând mixturii bentonită în cantitate de 2—3 %, obținem un grad de vâscozitate ce permite totodată scăderea oxidului de zinc și a talcului la jumătatea cantităților obișnuite, realizând prin aceasta și o anumită economie. În urma acestor date, am introdus în receptura clinicii de dermato-venerologie din Cluj, următoarea formulă modificată a mixturii:

Rp.: Talc, zinc oxidat	aa	10	g
Glicerină		25	g
Bentonită		2,75	g
Apa dest.	ad	100	g

Prepararea acestei mixturi nu necesită nici o tehnică deosebită. Omogenizarea componentelor pulverulente se face cu glicerină, se adaugă apoi bentonită sub formă de mucilagiu de 5% în apă. Accentuăm că în urma introducerii bentonitei, mixtura la fel cu mucilagiul, nu se sedimentează nici după o lună, fapt ce corespunde datelor comunicate de *Opari*, și colab., care au dovedit că din acest punct de vedere bentonita depășește calitățile mucilagiilor de tragacantha, tinct. gipsofila și metilceluloză (10).

Mixtura pregătită după formula de mai sus, este considerată drept bază în care se înglobează variate substanțe active, lichide, pulverulente sau emulsionabile. Pentru ușurință, noi am denumit-o mixtură de bentonită. Astfel se pot introduce: acid boric 2—3 %, acid tanic 2 %, lic. Burrow 5 %, ihtiol 5 %, resorcină 0,5—3 %, sulful 10 %, gudroane 5—10% etc. Deseori se prescriu în același amestec plumbul acetic bazic soluție și ihtiol. Unele din substanțe scad, altele cresc vâscozitatea mixturii, dar în nici un caz nu se produce separarea fazei lichide și nici sedimentarea celei solide.

Recomandăm ca bentonita folosită în această rețetă să fie pregătită sub forma unui mucilagiu de 5%, pentru că hidratarea bentonitei ca și hidratarea oricărui coloid, necesită un anumit timp.

Formula și tehnica de preparare utilizată de farmacia clinicilor din Cluj e următoarea:

Rp.: Apă distilată	900 g
Acid boric	5 g
Bentonită purif.	50 g

Se procedează întâi la dizolvarea la cald a acidului boric, apoi progresiv se introduce bentonita, așteptând hidratarea ei. Ulterior se completează volumul la 100 g. Acidul boric servește la acidificarea gelului, care astfel ajunge la pH de 5. După recomandarea lui *Boroș și Costiniuc* la formula de mai sus se poate adăuga 0,5 g. nipagin drept conservant față de ciupercile contaminate din mediu. Acest mucilagiu, după cum putem conchide din cele precedente, are o consistență viscoasă, formînd o suspensie coloidal durabilă.

În privința experiențelor noastre cu mixtura de bentonită putem relata următoarele:

În prealabil am executat probe în legătură cu tolerabilitatea gelului de bentonită, pe pielea sănătoasă și bolnavă. În acest scop am folosit gelul de bentonită, 10 și 15%, nativ la un pH de 8 și după tamponare cu acid boric la pH de 5—6. Ambele forme au fost aplicate pe pielea normală la 12 martori, fără a se constata vreun efect nociv. Dincontră, 7 bolnavi de eczemă la care s-a aplicat gelul de bentonită de 10% au răspuns prin madidare. Aceștia după uscarea gelului, au semnalat o senzație de tensiune, apoi un eritem fisurat, probabil din cauza deshidratării pielii produsă prin preparat.

Folosind în schimb mixtura de B., și ținînd seama de domeniul de indicații al amestecurilor după *Kojevnikov și Teodorescu* (eritem activ fără madidare, cu edem ușor și descumație), am constatat că adăugarea de bentonită a crescut toleranța amestecurilor. Utilizînd mixtura cu bentonită simplă sau cu rivanol 0,1%, ihtiol 5%, ol. cadin 5—10% etc. noi am abandonat complet încă de mai bine de un an vechea formulă a amestecurilor agitante, convingîndu-ne pe un material clinic de peste 300 bolnavi, de avantajele amintite ale noii formule. Cazurile de netoleranță au fost sporadice, comparabile statistic cu numărul cazurilor de netoleranță, observate cu mixtura fără bentonită de unde reiese că ele sînt provocate de reacții pur individuale. Din cele de mai sus, conchidem că înglobarea bentonitei în formula amestecurilor agitante este cu totul justificată și recomandăm utilizarea ei în cele mai largi cercuri.

Sosit la redacție: 7 octombrie 1961.

Bibliografie

1. STANCIU N., OPARI A., CENUȘARU FL., VASILACHE M.: Farmacia, 1957, 5 pag. 432; 2. TUCHEL N., LEONHARDT E.: Farmacia, 1959 nr. 5 pag. 423; 3. ZATHURECKY L.: Farmacia, 1954 nr. 8—9, pag. 141—161; 4. PANDULA E.: Farmacia, 1959, pag. 399, 463 și 512; 5. MICU A., MARTIN R.: Comunicare la S.S.M. filiala Cluj, secția igienă 1960, noiembrie; 6. RUTKOV: Chimie coloidală Ed. Tehn. 1960, pag. 257; 7. THEODORESCU ȘT., VULCAN P., STANCIU N., OPARI A., CENUȘARU FL.: Conferința națională de farmacie 1959, pag. 251; 8. KOZSEVNIKOV P. V.: Lecenie kojnih boleznei. Ed. Medhiz. 1950; 9. THEODORESCU S., CONU A.: Terapia generală dermato-venerologică. Ed. Medicala 1957, pag. 52; 10. STANCIU N., OPARI A., CENUȘARU FL., CONU A.: Conferința națională de farmacie 1958, pag. 251; 11. CAPUȘAN I., VERESS F., STERN A., SLEAM C., BOROȘ V. și COSTINIUC I.: Comunicare la „Zilele Farmaceutice ale regiunii Cluj, 1960, iulie.