

CONTRIBUȚII LA STUDIUL PUDRELOR CU UREE PREPARATE IN CONDIȚIILE FARMACIILOR

Z. Hankó, I. Papp, B. Tökés

În ultimii ani a fost reactualizată întrebuințarea locală a ureei sub formă de pudră sau insuflație

Criteriale care trebuie luate în considerare la prepararea pudrelor cu uree sînt: asigurarea unei adezivități corespunzătoare, capacitatea de dizolvare în secrețiile fiziologice sau patologice, asigurarea unei acțiuni sicative adecvate, ținînd seama de locul și modul de aplicare al medicamentului. Toate acestea sînt determinate de gradul de dispersiune și de celelalte proprietăți fizico-chimice ale pudrelor. Studiînd aceste proprietăți am ajuns la următoarele rezultate:

1. Pulverizabilitatea

Pulverizabilitatea substanțelor cristaline depinde de proprietățile reologice ale cristalelor. Datorită fragilității lor cristalele rigide sînt ușor pulverizabile. Cristalele plastice, sub acțiunea tensiunii de compresiune și de forfecare, suferă deformări plastice, modificări numite de translație.

Limita de curgere plastică a cristalelor ureei intră în limitele solicitărilor de pulverizare manuală (0,2—1 kg/cm²), iar pulberea rezultată este masa aderentă a substanței care a suferit modificarea de translație și în care nu se pot pune în evidență la analiză microscopică fragmente de cristale. Fenomenul rezistenței la pulverizare, adică reaglomerarea particulelor, o dată cu creșterea gradului de dispersie are loc chiar la particulele cu dimensiuni relativ mari. Pulverizarea în prezența altor substanțe ameliorează sau micșorează randamentul pulverizării.

Am analizat cantitatea proporțională a particulelor cu dimensiuni diferite obținute la pulverizarea ureei ca atare, în prezența glucozei și a zaharozei, preparate în aceleași condițiuni.

Din curbele obținute (fig. nr. 1.) reiese că randamentul optim în pulberea fină se obține prin pulverizarea ureei în prezența zaharozei.

2. Solubilitate — fenomene coloidale

O dată cu creșterea gradului de dispersie, datorită schimbărilor survenite în viteza de difuziune cu ocazia dizolvării, crește tendința apariției stării coloidale (acest fenomen a fost descris prima dată pentru alte substanțe de Weimarn). Gradul de turbulență, care este proporțional cu concentrația coloizilor, a fost determinat în comparație cu filtrul L₂, folosind un fotometru Pulfrich și soluții de 6 M. preparate proaspăt din pulberi cu finețe diferită. Între gradul de dispersie al ureei și gradul de turbulență al soluțiilor, am găsit următoarea relație grafică: (fig. nr. 2).

Dimensiunea particulelor coloidale a fost determinată pe baza formulei Rayleigh—Theorell, după care

$$I = I_0 \times 10^{-\frac{k}{\lambda^n}}$$

unde I_0 = intensitatea luminii incidente, I = intensitatea luminii transmise, λ = lungimea de undă, n = coeficient care depinde de dimensiunile particulelor coloidale, k = constantă.

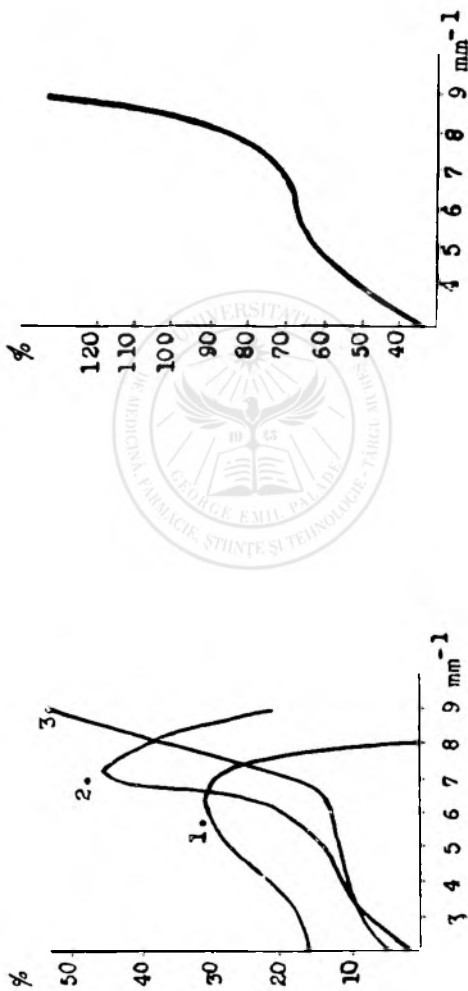


Fig. nr. 1.: Curbele de repartiție după gradul de dispersie a particulelor: 1. pulverizate cu glucoză, 2. uree cu atare, 3. în prezența zaharozei.

Fig. nr. 2.: Variația gradului de turbulență în funcție de gradul de dispersie

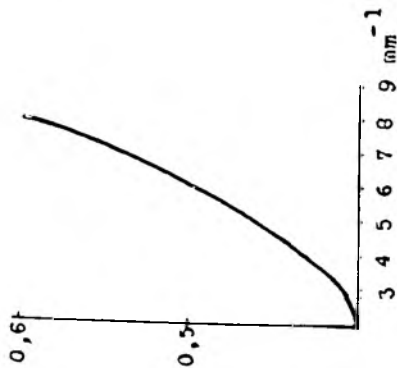


Fig. nr. 3.: Variatia porozitatii in functie de gradul de dispersie

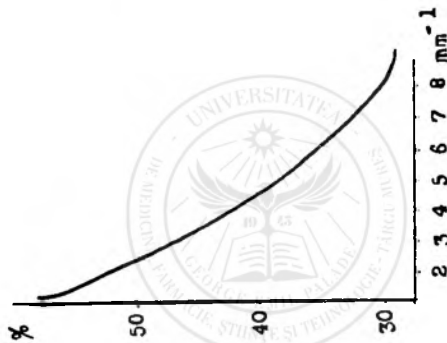


Fig. nr. 4.: Variatia capacitatii de adsorbție de apă la unitatea relativă de 100% (la 25°C) in functie de gradul de dispersie

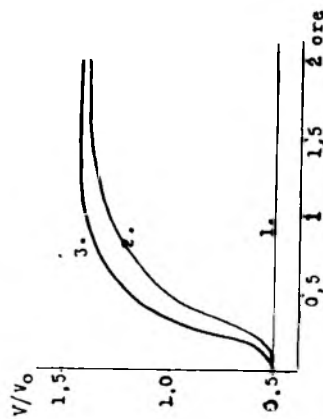


Fig. nr. 5.: Viteza de vaporizare de apă a soluțiilor concentrate și suprasaturate, raportată la viteza de evaporare a solventului. 1. Sol. de uree 8 M. 2. Sol. de uree și pulbere (1 : 2), 3. Sol. de uree și cristale (1 : 2).

Dimensiunea particulelor coloidale, independent de modul și de gradul pulverizării, s-a dovedit a fi negativă avind un potențial electrocinetic = -10 mV. Starea coloidală dispăre într-un timp relativ scurt (2—3 zile).

3. Structura pulberii

Eficiența terapeutică impune aplicarea pulberilor ușoare. Modificarea structurii pulberilor în funcție de gradul de dispersie s-a studiat prin schimbarea porozității care depinde de mărimea particulelor și de sistemul capilar închis între ele. Valoarea numerică a porozității se poate exprima prin formula:

$$\Sigma = 1 - \frac{D_a}{D_v}$$

unde Σ = porozitatea, D_a = densitatea aparentă, D_v = densitatea reală. Rezultatele obținute sînt cuprinse în figura nr. 3.

Se poate constata că, o dată cu descreșterea dimensiunii particulelor, porozitatea pulberii de uree arată o creștere uniformă.

4. Capacitatea de adeziune specifică

Cercetările le-am efectuat folosind metoda lui Buzăgh, bazată pe determinarea unghiului de rupere, potrivit formulei.

$$P = \frac{4}{3} r (\rho - \rho_0) g \cdot \sin \alpha$$

unde P = adeziunea specifică (dyn. cm^{-2}), r = dimensiunea particulelor (cm), ρ = densitatea substanței (g. cm^{-3}), ρ_0 = densitatea mediului (g. cm^{-3}), g = accelerația gravitației (cm. sec^{-2}) și α = unghiul de rupere (în grade).

Capacitatea de adeziune a fost raportată la sticle de Iena, iar măsurătorile le-am efectuat în mediul unui solvent organic polar cu densitate mică (benzen), în care carbamida nu se dizolvă. Operația poate fi făcută în condiții bune cu toată adezivitatea ridicată a ureei. Rezultatele determinărilor coincid cu rezultatele obținute în aer uscat, valoarea adeziunii specifice fiind de: $P = 16 \text{ dyn/cm}^2$.

Adezivitatea față de piele nu a fost studiată datorită erorilor subiective care pot surveni, însă din rezultatele prezentate mai sus se pot trage concluzii și în această privință.

5. Capacitatea de adsorbție de apă și de vaporizare

Uscarea completă a substanței, prin metoda uscării la 60° timp îndelungat, cu raze infraroșii, sau chiar la presiune redusă obținută cu pompă de vid (cca 50 mmHg) nefiind realizabilă, am recurs la metoda uscării în vid înalt (10^{-5} mmHg) timp de 4 ore la temperatura camerei.

Capacitatea de adsorbție de apă a pulberilor uscate — după cum se constată și din figura nr. 4. — scade paralel cu avansarea gradului de dispersiune și crește progresiv cu ridicarea umidității relative.

Am constatat că umiditatea carbamidei este considerabil influențată de umiditatea relativă atmosferică. Substanța se dizolvă chiar în apa adsorbită la o umiditate relativă de 100%.

În cursul cercetărilor am comparat viteza de evaporare a apei distilate cu viteza de vaporizare a amestecurilor de apă — carbamidă (1:2), folosind cristale și pulberi cu dispersiune diferită, precum și soluții concentrate (1:1) de uree. Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 5.

În condiții identice (atmosfera liberă, umiditate relativ scăzută), prezența fazei solide de uree mărește viteza de evaporare a apei, fenomenul fiind strîns legat de procesul de cristalizare.

Acest lucru se poate utiliza în mod avantajos în terapie la folosirea pudrelor cu uree în tratamentul plăgilor exsudative.

Concluzii

Datorită plasticității lor, cristalele ureei cu ocazia dispersării mecanice suferă modificări de translație, formînd o masă aderentă în care la microscop nu se pot pune în evidență fragmente de cristale. O dată cu creșterea gradului de dispersie crește și tendința de apariție a stării coloidale la dizolvare. Valoarea medie a dimensiunii particulelor coloidale în toate cazurile a fost de 0,4 microni. Sarcina micelilor a fost negativă, iar potențialul electrocinetic = -10 mV.

Umiditatea preparatului la tensiuni parțiale mici de vapori, nu a fost influențată de gradul de dispersie (fiind sub 1% în toate cazurile). La tensiuni mai mari de vapori de apă, o dată cu scăderea gradului de dispersie, capacitatea de adsorbție de apă crește în același timp. Paralel cu hidrosorbția, are loc și condensarea capilară, iar particulele de substanță se dizolvă în apa adsorbită.

La o umiditate relativ mai mică, viteza de evaporare a apei din soluția suprasaturată de carbamidă este mai mare, decît a solventului însuși, în condiții similare. Fenomenul se petrece în prezența fazei solide și este strîns legat de procesul de cristalizare.

Structura puiberilor a fost apreciată prin gradul de porozitate, constatîndu-se că acesta arată o creștere uniformă, paralelă cu gradul de dispersie.

Cercetările de adezivitate le-am efectuat aplicînd metoda lui Buzăgh. Am determinat adeziunea specifică a ureei, raportată la sticla de Iena, găsind $P = 16$ dyn/cm².

Prin cercetările noastre am urmărit să elucidăm motivul pentru care nu se pot obține pudrele cele mai adecvate cerințelor terapeuticii, printr-o simplă pulverizare.

Am ajuns la concluzia că la prepararea unor pudre de uree care să satisfacă toate cerințele terapeutice trebuie să folosim alte metode de pulverizare, decît dispersarea mecanică.

Sosit la redacție: 15 ianuarie, 1964.

Bibliografie

1. BRATU EM. A.: Operații și utilaje în industria chimică (1961), E. T. II, 281; 2. BUZĂGH A.: A kolloidika praktikuma, Budapesta (1962), 110; 3. ERDEY—GRUZ T., PROSZT J.: Fizikai kémiai praktikum (1955), 98; 4. KIREEV V. A.: Chimie fizică, București E. T. (1962), 338; 5. MÜNZEL K., BÜCHI I., SCHULTZ O. I.: Galenisches Praktikum (1959), 685; 6. PANDULA E.: Gyógyszerészet, Budapesta, (1962), 490; 7. CHIN-WEI-TSUNG, WYBE KROONTJE: Analytical Chemistry (1961), 1757; 8. IAFFE J., FOSS E. N.: Journ. Amer. Pharm. Assoc. 4-th. ed. (1959), 26; 9. TRAIN D.: The Pharmaceutic Journal (1960), 129; 10. VINCZE A.: Gyógyszerészet (1958), 3-4, 51; 11. KERTESZ A.: Gyógyszerészet (1951), 56.