

CORELAȚIA DINTRE CEDAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI UNELE PROPRIETĂȚI ALE EXCIPIENȚILOR ÎNTREBUINȚAȚI ÎN CAZUL SUPOZITOARELOR CU ACȚIUNE TOPICĂ.

Studiul indicilor fizici ai bazelor de supozitoare cu acțiune topică.

Emanuela Pețeanu, Z. Hankó, Eva Szánthó, Iolanda Geréd Csegedi

Întrebuințate atît pentru tratament local, cit și în scop resorbtiv, supozitoare reprezintă și azi o formă medicamentoasă folosită pe scară largă.

Statisticele pe ultimii 30 de ani arată că, după supozitoarele cu acțiune art'piretică, antinevralgică și spasmolitică, un loc important în receptura unei farmacii este deținut de supozitoarele cu acțiune topică.

Farmacopeele și tratatele de specialitate indică numeroase formule întrebuințate în acest scop, precizindu-le compoziția, respectiv substanțele active și bazele folosite la preparare.

Cercetările au arătat că în cazul supozitoarelor topice este necesară o instalare rapidă a acțiunii medicamentului și menținerea concentrației la un nivel constant, un timp cit mai îndelungat prin cedarea treptată și cit mai uniformă a substanței active.

Bazele de supozitoare trebuie astfel alese încît prin proprietățile lor să corespundă acestui scop.

Experiențele noastre au urmărit selecționarea unei baze care să asigure o viteză de resorbție adecvată pentru supozitoare cu acțiune topică.

Literatura de specialitate (1, 2) indică o serie de factori care influențează cedarea substanțelor active din supozitoare, evidențiind dintre aceștia pe următorii, ca fiind de primă importanță: a) mărimea particulelor substanței active și tipul bazei în care se încorporează; b) intervalul dintre punctul de topire ascendent și punctul de clarificare; c) viscozitatea, duritatea și consistența bazelor; d) mărimea suprafeței (forma) supozitoarelor.

Este bine stabilit că în cazul cînd urmărim o cedare cit mai lentă, e necesar, ca substanța activă adusă la un anumit grad de dispersare (3—4) să fie încorporată prin emulsionare sau dizolvare într-o bază de supozitoare cu punctul de topire peste temperatura corporală, cu un interval mare între punctul de topire ascendent și punctul de clarificare (temperatura de topire completă) (5, 6) cu o viscozitate mare, cu o consistență și o duritate corespunzătoare. De asemenea viteza de cedare mai este influențată de gradul de deformare (7, 8, 9) (în sensul că excipientul care posedă un timp de deformare ridicat va ceda mai lent medicamentul încorporat), precum și de forma și dimensiunile supozitoarelor (10).

În continuarea preocupărilor existente la disciplina noastră referitoare la studiul proprietăților bazelor de supozitoare (11) am căutat să stabilim modul în care, diferite cantități de ceară galbenă adăugate untului de cacao influențează viteza de cedare a substanței active încorporate, prin determinarea în prima parte a lucrării a modului în care variază indicii fizici ai bazelor astfel obținute

Partea experimentală

Pentru cercetările noastre, am preparat 12 baze de supozitoare din butir-cacao și ceară galbenă în proporții cuprinse între 2,5—25%.

La prepararea acestor amestecuri trebuie luate în considerare modificările survenite în structura butirului, la o temperatură ce depășește 36°, care duc la obținerea de forme nestabile.

Aceste transformări sînt însă reversibile, trecerea formelor nestabile în stabile necesitînd un anumit repaus la o temperatură redusă (frigidier) (12—13).

Adăugarea cerii s-a făcut prin topire pe baie de apă, la o temperatură scăzută (60—70°) amestecînd bazele pînă la răcire. După un interval de 3—4 zile (frigidier) bazele au fost răzuite, iar prepararea supozitoarelor s-a făcut după un nou repaus de 2—3 zile. Am determinat constantele fizice care ar putea influența cedarea substanțelor active.

Punctul de topire al bazei de supozitoare, constantă de care depinde în primul rînd acțiunea terapeutică (topică sau resorbtilivă), se poate determina după numeroase procedee (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

În experiențele noastre am folosit metoda lui Soós și Biener (14) determinînd punctul de topire ascendent și punctul de clarificare, precum și intervalul între acestea, care după Eckert-Mühlemann (6) este indicele decisiv în caracterizarea bazei din punct de vedere al cedării substanței active. Am considerat punct de topire ascendent, temperatura la care baza este deplasată către partea superioară a tubului și punct de clarificare, temperatura la care baza complet topită devine transparentă. Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 1, respectiv graficul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

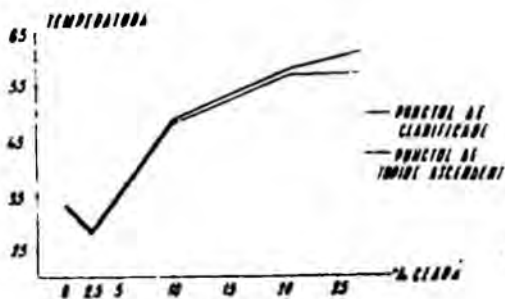
Proba nr.	Compoziția bazei	Punctul de topire		Interval
		ascendent	clarificare	
1	Butir-cacao	33,50	33,75	0,25
2	Butir-cacao	28,00	28,25	0,25
3	Butir-cacao + 2,5% ceară	30,25	30,50	0,25
4	" " + 3% " "	35,00	35,50	0,50
5	" " + 5% " "	38,00	38,50	0,50
6	" " + 6% " "	48,00	48,75	0,75
7	" " + 10% " "	52,00	53,00	1,00
8	" " + 15% " "	56,50	57,75	1,25
9	" " + 20% " "	57,00	58,25	1,25
10	" " + 21% " "	57,25	58,75	1,50
11	" " + 22% " "	57,50	59,00	1,50
12	" " + 23% " "	57,75	59,50	1,75
13	" " + 24% " "	57,75	59,50	1,75
14	Ceară galbenă	63,00	65,50	2,50

Din tabelul și graficul nr. 1 se poate observa că punctul de topire al butirului scade la adăugarea cantităților mici de ceară galbenă (2,5—5%) pentru ca la mărirea lor să crească brusc. Diferența dintre punctul de topire ascendent și punctul de clarificare este foarte mică la butir și la amestecurile conținînd între 2,5—6% ceară și crește proporțional cu cantitatea de ceară adăugată, ceea ce (după datele literaturii) duce la micșorarea vitezei de cedare a substanței încorporate.

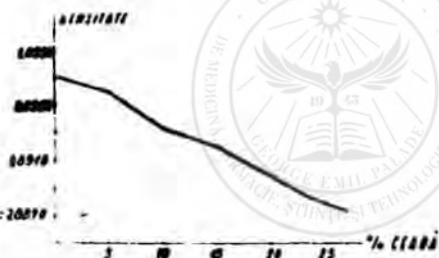
Dintre constantele fizice ale bazelor de supozitoare am mai determinat de asemenea: densitatea (picnometric la 55°C), viscozitatea (cu viscosimetrul Höppler la 55°C), consistența relativă față de untul de cacao pur (cu ajutorul penetrometrului) și duritatea la 20°C.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2 și în graficele 2, 3, 4, 5.

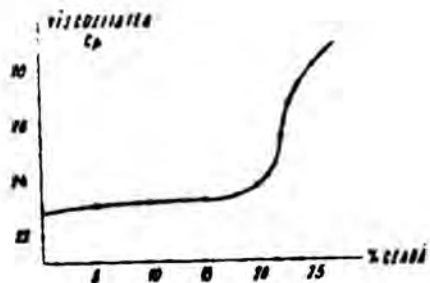
EMANUELA PETEANU ȘI COLAB.:
CORELAȚIA DINTRE CEDAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE...



Graficul nr. 1:

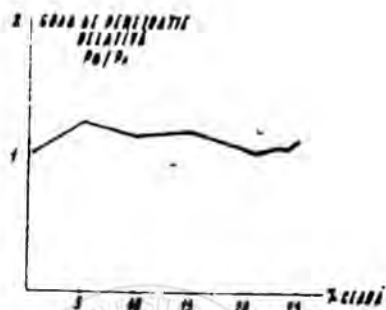


Graficul nr. 2: 20070



Graficul nr. 3:

EMANUELA PETEANU ȘI COLAB.:
CORELAȚIA DINTRE CEDAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE...



Graficul nr. 5.

Tabelul nr. 2.

Nr. probelor	Compoziția probei	Densitatea la 55° C	Viscozitatea în Cp la 55° C	Duritatea în g	Gr. de penetrație rel. PB/P (100 g)
1	Butir cacao	0.8971	22.8668	600	1
2	Butir-cacao + 5% ceară	0.8959	23.0823	2.000	1.24
3	" " + 10% " "	0.8932	23.2237	2.100	1.15
4	" " + 15% " "	0.8918	23.2152	2.150	1.18
5	" " + 20% " "	0.8897	23.8742	675	1.07
6	" " + 21% " "	0.8892	24.1806	650	1.04
7	" " + 22% " "	0.8894	25.886	650	1.05
8	" " + 23% " "	0.8883	26.8832	650	1.08
9	" " + 24% " "	0.8880	27.4861	700	1.07
10	" " + 25% " "	0.8878	20.1883	750	1.13

Se observă o scădere aproape lineară a densității bazelor în raport cu cantitățile de ceară adăugate.

În ceea ce privește viscozitatea la 55° C se remarcă o creștere relativ mică pentru bazele cu 5—20% ceară și diferențe importante pentru cele ce conțin peste 20% ceară.

La alte temperaturi nu s-au putut trage concluzii semnificative. Astfel, la 60° C viscozitățile sînt aproape identice pentru concentrațiile mici de ceară, crescînd brusc la proporții mai mari. Se observă că în cazul adăugării diferitelor procente de ceară, creșterea viscozității urmează creșterea punctelor de topire. Adăugarea altor substanțe, (bentonită, 21), oxid de aluminiu cu diferite grade de dispersare (22) monostearat de aluminiu, etc.) mărește viscozitatea fără însă ca aceste substanțe să aibă și capacitatea de a influența temperatura de topire a bazei.

Creșterea durității și a gradului de penetrație este bruscă la adăugarea unei cantități mici de ceară (5%), se temperează între 5—15% ceară, pentru ca la procente mai mari să scadă din nou brusc, valorile ajungînd asemănătoare celor obținute cu butir-cacao.

Acest fapt este de mare importanță în cazul supozitoarelor cu acțiune topică, deoarece bazele indicate de constantele fizice a avea o cedare mai lentă a substanței active, sînt înzestrate în același timp cu o consistență și un grad de penetrație convenabil (asemănător butirului), ceea ce ar trebui să determine o tolerabilitate bună din partea organismului.

Considerăm că excipientul cel mai potrivit pentru supozitoarele cu acțiune topică, care să asigure medicamentului o cedare lentă și uniformă, va trebui ales dintre amestecurile conținînd între 20—25% ceară, studiu care formează subiectul notei II. a acestei comunicări.

Sosit la redacție: 31 martie 1967.

Bibliografie

1. A. DEL POZO, C. FAULI: *Galenica Acta* (1962). 1. 15; 2 E SAVOPOL, I. MARINESCU, I. VISARION: *Farmacia* (1965). 4, 221; 3. G. LEWY: *Amer. Journ. Pharm.* (1963). 135, 3, 78; 4. Z. CSATH, M. GÁSPÁR, L. ÁDÁM, É. SZÁNTHÓ: *Revista Medicală* (1964). 10, 4, 423; 5. W. HORSCH: *Die Pharmazie* (1960). 15, 8, 419; 6. V. ECKERT, H. MÜHLEMANN: *Pharm. Acta Helv.* (1958). 33, 649; 7. L. KROWCZYNSKI: *Acta Pol. Pharm.* (1962). 1. 1—21; 8. L. KROWCZYNSKI: *Acta Pol. Pharm.* (1962). 2, 127; 9 M. ISTRĂTESCU, E. PARIS: *Farmacia* (1965). 13.

1. 29; 10. HANKÓ Z., RÁCZ L., PETEANU E.: Comunicare U.S.S.M. Tg.-Mureş, 23 IV 1964; 11. Z. CSATH, L. ÁDÁM, I. PAPP: Revista Medicală (1966). 4. 425;
12. E. PANDULA: Gyógyszerészet, Medicina, Budapest. 1962; 13. G. KEDVESSY: Archiv. der Pharm. (1966), 37, 7, 141; 14. E. SOÓS, H. BIENER: Sci. Pharm. (1953), 21, 48; 15. V. BOGS: Pharm. Praxis (1958), 121; 16. I. MARINESCU, E. SAVOPOL, V. IONICA: Farmacia (1964), 11, 687; 17. I. SETNIKAR, S. FANTELLI: Journal of Pharm. Sci. ed. (1963), 52, 38; 18. E. GSTIRNER: Grundstoffe u. Verfahren der Arzneibereitung, F. Enke Verlag Stuttgart, 1960; 19. P. MALANGEAU: Annales Pharm. Franc. (1948), 6, 5 (cit. Gstirner); 20. PAULENO P.: Annales Pharm. Franc. (1943), 1, 55 (cit. Gstirner); 21. G. KEDVESSY, G. REGDON: Pharm. Zhalle (1962), 101, 7, 389; 22. F. NEUWALD, W. BOHLMANN: Pharm. Ind. (1959), 21, 181.