

## STUDIUL CEDĂRII SUBSTANȚEI ACTIVE DIN SUPOZITOARE TOPICE ÎN FUNCȚIE DE BAZA ȘI DE FORMA FOLOSITĂ (IN VITRO)

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

Într-o lucrare anterioară (1) am studiat indicii fizici la 12 baze de supozitoare (amestec butir-țeară), evidențind bazele cu un conținut de 20—25% țeară ca fiind cele mai potrivite pentru prepararea supozitoarelor cu acțiune prelungită.

În lucrarea de față am căutat să studiem cedarea procainei hidroclorice — folosită ca anestezic local în compoziția supozitoarelor antihemoroidale — din bazele declarate, pentru a alege baza și forma cea mai adecvată unei acțiuni topice.

Dat fiind că cedarea substanțelor active este influențată de o serie de factori de ordin tehnologic, fizico-chimic, alegerea bazei și a metodei de prelucrare impune o atenție deosebită.

Am urmărit cedarea procainei hidroclorice în timp (30, 60, 90, 120, 180 minute) în funcție de concentrația în țeară a bazei precum și de forma supozitorului.

Metodele de cercetare ale cedării substanțelor active din supozitoare sînt pe larg discutate de diferiți autori care indică numeroase procedee (2).

Csath și colab. (3) ocupîndu-se cu studiul cedării in vitro a substanțelor active, ajung la concluzia că cea mai adecvată metodă de cedare este cea preconizată de Gross și Becker (4) aplicată recent și de Kedvessi și colab. (5).

Deoarece în lucrarea de față am urmărit cedarea substanțelor active (procaină hidroclorică) din diferite baze grase, ținînd seamă și de forma supozitorului, am renunțat la metoda amintită, aplicînd metoda lui Mühlemann și Neuenschwander (6) modificată de Krowczynsky (7, 8) propusă și de Istrățescu și colab. (9).

Eckert și Mühlemann (10, 11) studiînd cedarea procainei din untul de cacao și baze moderne, au constatat că cedarea poate fi influențată între altele și de concentrația substanței active. Au observat o cedare procentuală mai eficientă în cazul procainei în concentrații sub 1%.

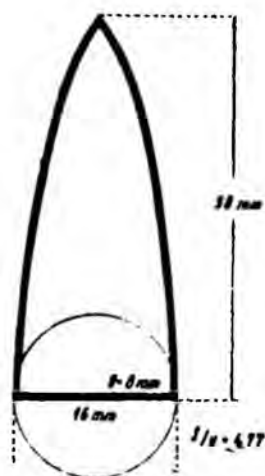


Fig. nr. 1.

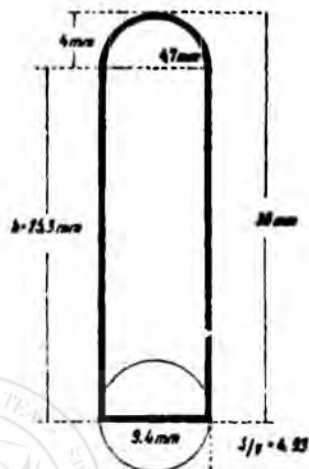


Fig. nr. 2.

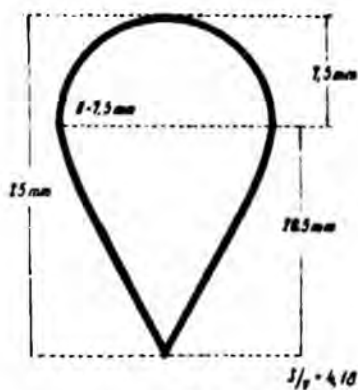
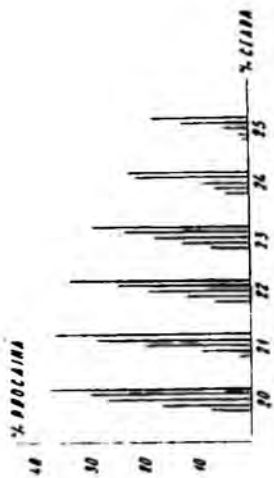


Fig. nr. 3.



EVA SZANTHO ȘI COLAB.: STUDIUL CEDĂRII SUBSTANȚEI ACTIVE  
DIN SUPOZITOARE TOPICE...



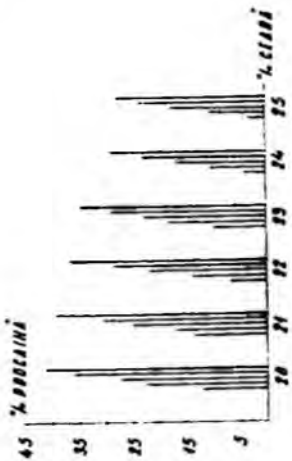
Graficul nr. 2.



Graficul nr. 4.



Graficul nr. 1.



Graficul nr. 3.



Pornind de la această afirmație experiențele noastre au fost efectuate cu supozitoare avînd concentrația de 0.50% procaină.

Din cauză că cedarea poate fi influențată și de mărimea particulelor substanței active (3) particulele procainei hidroclorice folosite de noi au corespuns ochiurilor sitei de 0.16—0.20 mm, dimensiuni care asigură o cedare lentă, corespunzătoare supozitoarelor topice.

Dispersarea procainei în bazele conținînd 20—25% ceară s-a făcut prin suspendare, incorporînd 0.01 g procaină într-un supozitor cu greutate de 2 g. Prepararea supozitoarelor s-a efectuat prin presare și modelare în diferite forme (con. cilindru, picătură) cu suprafețe diferite (fig. nr. 1, 2, 3).

Lucrînd cu mai multe forme, am căutat să stabilim dacă există vreo corelație între viteza cedării substanței active și forma, respectiv suprafața supozitoarelor.

Determinarea procainei hidroclorice cedate din supozitoarele menținute la o temperatură constantă (37°C) s-a făcut cu o metodă fotocolorimetrică (12) parțial modificată, bazată pe formarea complexului adițional între procaină și tropeolină OO. Probele au fost luate la diferite intervale de timp (30, 60, 120, 180, 300 minute și completate la 25 ml, luînd cite 1 ml pentru determinare (fig. nr. 1, 2 și 3).

Eliberarea substanței active nu a fost precedată de topirea supozitorului sau de deformarea lui prea vizibilă (mai ales la conc. 24—25% ceară), datorită procentului mare de ceară pe care îl conține. După trecerea celor 300 de minute de la introducerea supozitorului în termostat, acesta își păstrează oarecum forma dispersîndu-se numai la agitare cînd se formează numeroase particule sferice, cu tendința de unire între ele.

Tabelul nr 1.

Cedarea procentuală a procainei hidroclorice din supozitoare în funcție de timp, de concentrație în ceară și de formă

Concentrația în ceară a bazei	Forma supozitorului	Timpul de cedare (minute)				
		30	60	120	180	300
20%	Con	3.12	5.24	11.49	19.99	26.24
	Cilindru	7.60	16.47	26.84	29.96	37.58
	Picătură	12.00	22.50	27.62	35.99	41.24
21%	Con	2.17	5.42	10.54	17.66	23.03
	Cilindru	2.50	9.62	19.59	28.71	36.48
	Picătură	13.50	17.12	25.12	30.49	39.36
22%	Con	3.12	6.22	10.72	16.09	22.11
	Cilindru	6.75	11.87	19.12	24.49	33.49
	Picătură	6.75	13.87	22.13	28.37	36.49
23%	Con	3.36	8.48	11.05	15.80	21.35
	Cilindru	7.50	13.00	18.00	23.35	29.36
	Picătură	10.00	18.34	23.00	29.24	34.58
24%	Con	1.60	2.45	5.71	13.93	18.70
	Cilindru	4.83	7.18	9.18	21.43	23.08
	Picătură	4.17	10.42	16.75	22.99	29.16
25%	Con	2.25	3.00	7.25	11.50	13.25
	Cilindru	1.60	2.85	5.11	13.23	18.70
	Picătură	3.37	10.62	17.74	23.74	27.91

În tabelul nr. 1 și graficele 1, 2, 3 sînt consemnate cantitățile procentuale de procaină clorhidrică, cedate în funcție de timp, de concentrația în ceară a bazei și de forma supozitorului (tabelul nr. 1), (graficele 1, 2, 3).

Din tabelul nr. 1 și grafice reiese că procente de procaină cedate sînt în dependență strînsă cu proprietățile fizico-chimice ale bazelor folosite și ele confirmă datele literaturii, după care bazele de supozitoare cu un înalt interval între punctul de topire ascendent și temperatura de topire completă și cu o viscozitate ridicată, cedează substanța activă în mod lent și uniform (1).

În cadrul aceleiași forme de supozitor cedarea cea mai lentă s-a observat la bazele cu o concentrație în ceară de 24—25%, ceea ce ne face să le considerăm ca fiind cele mai indicate în cazul în care urmărim o acțiune topică de lungă durată.

În graficul nr. 4, sînt trecute (în mod comparativ) cantitățile de procaină clorhidrică cedate în timp de 300 de minute de cele 6 baze studiate, prelucrate în diferite forme (vezi graficul nr. 4).

Cedarea procainei în funcție de compoziția bazei este aproape paralelă pentru cele 3 forme de supozitoare; se poate observa însă dependența cantității cedate de forma supozitorului. Cea mai mare cantitate de procaină a fost cedată de supozitoarele în formă de picătură (cu suprafața specifică cea mai mică — 4. 18) urmate de forma cilindru (4. 93) și con (4. 77).

Luînd în considerare suprafața specifică a supozitoarelor, care în cazul forme de picătură a fost cea mai mică, teoretic ar fi trebuit ca din acest supozitor să se cedeze procentul cel mai redus de procaină. Cantitățile înalte cedate de forma picătură la diferite intervale de timp se pot explica prin influența forme asupra modificării convecției lichidului în jurul supozitorului.

Considerăm că pentru atingerea scopului urmărit, în cazul supozitoarelor cu acțiune topică (cedare lentă și uniformă), substanța activă (procaina) va trebui incorporată în bază de butir-cacao cu un procent de 24—25% ceară, iar masa de supozitor prelucrată sub formă de con, formă la care am obținut cedarea cea mai lentă a substanțelor active.

Sosit la redacție: 31 martie 1967.

#### Bibliografie

1. PETEANU EMANUELA, HANKÓ ZOLTÁN, SZÁNTHÓ ÉVA, GERÉD CS. J.: Corelația între cedarea substanțelor active și unele proprietăți ale excipienților întrebuințați în cazul supozitoarelor cu acțiune topică U.S.S.M. 1967. I 26; 2. PAPP I., ZAMFIRA CSATH-STÎNCEL: Revista Medicală (1964). 10. 4. 420; 3. Z. CSATH-STÎNCEL, M. GÁSPÁR, I. PAPP, L. ADÁM, É. SZÁNTHÓ: Revista Medicală (1964). 10. 4. 423; 4. H. M. GROSS, CH. BECKER: Journ. Amer. Pharm. Assoc. Sc. ed. (1953). 42. 96; 5. GY. KEDVESSY, G. REGDON: Pharm. Industrie (1963). 25. 445; 6. MÜHLEMANN H., NEUENSCHWANDER R. H.: Pharm. Acta Helv. (1956). 31. 305; 7. KROWCZYNSKI L.: Acta. Pol. Pharm. (1962). 1. 1—21; 8. KROWCZYNSKI L.: Acta Pol. Pharm. (1962). 2. 127; 9. Z. ISTRĂTESCU, E. PARIS: Farmacia (Buc.) (1965). 13. 1. 29; 10. V. ECKERT, M. MÜHLEMANN: Pharm. Acta Helv. (1958). 33. 649; 11. H. MÜHLEMANN, D. V. GÜFFENRIED: Pharm. Acta Helv. (1961). 1/2/3. 186; 12. FÜZI J., SZÁNTHÓ É., FÜLÖP L.: Comunicare prezentată la Conf. Națională București. 1963. XI. 14—16.