

Disciplina de farmacie galenică a I.M.F. din Tg. Mureș (cond.: conf. Hanko Zoltan)

METODE RECENTE PENTRU CONTROLUL CEDĂRII SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN SUPOZITOARE (IN VITRO) ȘI POSIBILITĂȚILE LOR DE APLICARE

J. Papp, Zamfira Csath-Stinzel

Metodele mai răspândite pentru studiul cedării in vitro a substanțelor active deși se bazează pe aceleași principii diferă mult între ele.

Dintre cele mai frecvent întrebuințate cităm:

— metoda difuziunii substanței active în agar-agar, folosită pentru studiul cedării antibioticelor și a sulfonamidelor din supozitoare (1—7);

— metoda difuziunii substanței active în apă, preconizată de Gross și Becker (8) Peterson și Guida (9) aplicată recent de Regdon și Kedvessy (10), după care cantitatea de substanță activă cedată se determină în probe luate periodic din apă;

— metoda dializei prin celofan în următoarele variante:

a) dializa supozitorului răzuit, apa fiind numai în partea exterioară a vasului de dializare;

b) dializa supozitorului răzuit, apa fiind în cantitate egală cu greutatea supozitorului și în interiorul vasului de dializare (1—2 ml);

c) dializa supozitorului întreg, punând 1—2 ml apă în interiorul vasului de dializare; și

d) dializa supozitorului întreg, fără prezența apei în vasul de dializare.

Dializa se petrece la 37° prin celofan, într-o cantitate de 20—30 ml apă, din care se iau din cind în cind probe pentru determinarea substanței cedate.

Krowczynski și colab (11) au modificat această metodă, luând pentru determinare cantitatea totală de apă din partea exterioară a vasului de dializare și înlocuind-o de fiecare dată cu apă proaspătă.

Limitându-ne la studiul metodelor, care se bazează pe difuziunea medicamentelor în apă, putem constata că acestea nu iau în considerare fazele intermediare ale procesului de cedare. Astfel datele obținute oglindesc doar rezultatul proceselor intermediare, dintre care unele se petrec mai lent in vitro, decât in vivo.

Prin cercetarea separată a fazelor cedării, care se petrec în condiții similare și în organism, iar pe de altă parte prin excluderea studierii fazelor de importanță secundară (acele care se desfășoară cu o viteză mică in vitro, fără a influența însă cedarea in vivo) putem ajunge la concluzii mai puțin eronate, mai apropiate de realitate.

Schema fazelor cedării poate fi rezumată astfel:

1. La supozitoarele cu excipienți hidrosolubili:

— dizolvarea excipientului,

↓

— amestecarea lui cu faza apoasă,

↓

— dializa.

↓

— difuziunea
substanței

↑

— contracurent
osmotic

2. La supozitoarele preparate cu excipienți grași:

- topirea excipientului,
- ↓
- migrarea substanței active spre interfața fazelor,
- ↓
- trecerea substanței active în faza apoasă,
- ↓
- difuziunea substanței active în faza apoasă,
- ↓
- dializa substanței,
- ↓
- difuziunea substanței trecute prin membrană.

În cazul excipienților hidrosolubili viteza de cedare este determinată de viteza de dizolvare a excipientului. Cu ocazia dializei însă, soluția hipertonică formată provoacă un puternic contracurent osmotic prin membrană, determinând totodată un contracurent și în migrarea particulelor dializate.

Menționăm că supozitoarele preparate cu astfel de excipienți, — datorită creșterii cantității lichidului în cavitatea rectală, provocată de contracurentul osmotic, — pot cauza senzație de defecare, supozitorul fiind eliminat (12). Din această cauză, metoda lui Gross-Becker poate fi aplicată numai la excipienți hidrosolubili cu viteză de dizolvare redusă, pe când metoda de dializare dă rezultate mai apropiate de realitate în cazul excipienților cu o viteză mai mare de dizolvare.

În cazul excipienților grași trebuie distinse următoarele faze:

— *Topirea excipientului* influențată de proprietățile lui calitative (compoziția chimică, structura, conductibilitatea termică etc.) de forma și mărimea supozitorului (13) de suprafața de transmitere a căldurii și de tehnologia preparării (omogenitate, întimitatea sistemului de dispersie). Această fază poate fi studiată separat și are o importanță cu atât mai mare, cu cât procesul de topire este mai lent. În anumite valori de viteză, poate determina migrarea substanței active spre interfață, influențând astfel viteza de cedare a medicamentului. Acest fenomen poate explica faptul că Krowczyński și colab. (11) au găsit o corelație statistic interpretabilă între viteza de cedare și proprietățile reologice ale excipienților.

— *Migrarea substanței active spre interfața fazelor.* În condițiile statice ale cercetărilor, viteza de migrare în baza topită este determinată de viteza de sedimentare, care poate fi exprimată cu relația numerică dată de Stokes (14), citată și modificată de Münzel și Regdon (15, 16).

Pe baza formulei se pot explica următoarele rezultate experimentale:

a) Substanțe care îmbunătățesc consistența și măresc viscozitatea, pot încetini procesul cedării (11).

b) În cazul supozitoarelor de tip emulsie, dimensiunea particulelor corespunde picăturii soluției emulsionate, iar diferența între densitățile celor două faze este scăzută. Se obține astfel o emulsie stabilă, desfăcerea ei — adică eliberarea și cedarea substanței active va fi mai înceată și incompletă (12, 17).

c) Adăugarea de emulgatori poate influența în mod defavorabil timpul de cedare al substanței active, deoarece prin orientarea corespunzătoare a părților hidrofile și lipofile, întărește interacțiunea dintre excipient și substanța activă, interacțiune care inhibă migrarea lor (18).

d) Substanțele încorporate sub formă de suspensie, sînt eliberate în cel mai scurt timp (19, 25).

— *Trecerea substanței active în faza apoasă.* Dacă greutatea specifică a substanței încorporate este mai mare decât a bazei, ea tinde spre interfața fazelor împreună cu învelișul de grăsime format în jurul particulei, apoi trece în faza apoasă cu sau fără acest înveliș. Caracterul interacțiunii dintre particulele substanței și stratul excipientului din jurul lor, poate determina viteza acestui proces. Se poate presupune, că în această interacțiune un rol însemnat îl are raportul dintre mărimea particulelor, grosimea și tensiunea superficială a stratului de excipient din jurul particulei (26), adeziunea specifică a substanței, (27) respectiv lipofilitatea sau lipofobitatea ei, care se poate exprima cu valoarea HLB (20, 21), precum și proprietățile osmotice ale substanței încorporate.

Confirmarea acestei ipoteze ar explica o serie de anomalii experimentale în cedare, (11) observate și de noi, în privința timpului de cedare care n-a fost întotdeauna în concordanță cu solubilitatea în apă a substanțelor. (De ex. luminalul și luminalul sodic este eliberat de untul de cacao aproape în același timp. Acidul boric trece mai repede în soluție din untul de cacao, decât dacă s-ar dizolva ca atare etc.).

Din cele arătate rezultă următoarele:

a) În cercetările de cedare, prezența apei în contact direct cu masa de supozitoare este indispensabilă. Cercetările pot fi standardizate mai ușor, dacă se ia pentru 1 g masă topită de supozitor 1 ml apă la 1 cm² suprafață de contact asigurată de un vas cu dimensiuni corespunzătoare.

b) Intrebuițarea unei cantități mai mari de apă modifică proporția cantității cedate, de aceea metoda probelor luate periodic din aceeași cantitate de apă poate duce la concluzii eronate.

c) Dispersarea fină a substanței active favorizează omogenitatea supozitorului (22), dar măbind suprafața de contact, crește posibilitatea influenței interacțiunii asupra medicamentului (25).

— *Difuziunea substanței active în faza apoasă.* Procesul se petrece după legile generale ale difuziunii, creșterea relativă a concentrației însă, poate să îngreuneze continuarea dizolvării. De aceea metoda înlocuirii cantităților de apă preconizată de *Krowczynski* în cercetările de dializă, s-a dovedit a fi utilă chiar în această fază.

— *Dializa substanței active.* Cercetările efectuate cu substanțe radioactive au demonstrat, că resorbția rectală in vivo este mult mai rapidă, decât dializa in vitro (23). Acest fenomen se explică și prin faptul că, in vitro fluxul de transportare al substanței active de pe membrană este asigurat numai de difuziune, pe când in vivo de torentul sanguin și limfatic. Are loc deci o difuziune convectivă, care după calculele lui *Levics* (24) întrece mult difuziunea simplă. De aceea metoda de dializare poate fi aplicată după cercetarea separată a fazelor anterioare, numai atunci când cel puțin una dintre aceste faze decurge cu o viteză mai lentă decât dializa. Și în acest caz se preconizează modificarea propusă de *Krowczynski* (11).

În scopul urmăririi interacțiunii dintre substanța activă și excipient, am luat în studiu fazele, în care această interacțiune are un rol determinant, și anume:

— migrarea substanței active spre interfața fazelor,

— trecerea substanței active în faza apoasă, și

— difuziunea substanței active în faza apoasă.

O astfel de grupare a fazelor parțiale arată o analogie cu fazele cineticii de reacție, unde viteza de reacție este determinată de:

— fluxul reactantului spre locul reacției. (migrare)

— reacția propriu-zisă („dizolvarea”) și

— transportul produsului reacției (difuziunea substanței „dizolvate”).

În cercetările noastre, fluxul substanței a fost asigurat de sedimentare, care se poate urmări atât prin calcule teoretice, cât și experimental. Cantitățile „trans-

portate" se dozează cantitativ din probele luate. Astfel din datele celor două procese cunoscute, putem obține date numerice asupra „dizolvării” propriu-zise, care depinde de interacțiunea dintre substanța activă și excipient și care reprezintă faza determinantă a capacității de cedare a supozitoarelor, fiind în general cea mai lentă dintre toate fazele.

Ca să putem urmări aceste faze, am creat următoarele condiții de experimentare: am dispersat substanța activă, cu ajutorul unui omogenizator (turații: 300/min), în unt de cacao la 37°, adăugînd în momentul terminării omogenizării cantitatea egală de apă la 37°. La anumite intervale de timp am separat întreaga cantitate de apă, înlocuind-o cu apă proaspătă. În aceste probe am determinat cantitatea substanței cedate.

Rezultatele obținute prin aplicarea acestei metode vor fi comunicate într-o lucrare ulterioară.

Sosit la redacție 14 iulie 1964.

Bibliografie

1. W. OBERZILL: *Scientia Pharm.* (1963), 1, 3;
2. W. OBERZILL: *Scientia Pharm.* (1961), 108, 2;
3. N. SAID: *Annales Pharm. Francaises* (1963), 3;
4. I. CAMELI, A. DEL POSO: *Galenica Acta* (1954), 7, 249;
5. I. ELLO, J. SZITA: *Acta Pharm. Hung.* (1957), 27, 280;
6. M. A. GHAFOD: *Amer. Journ. of Pharm.* (1962), 63;
7. B. KELENTEY, E. STENSZKY: *Pharmazie* (1960), 15, 158;
8. H. M. GROSS, CH. H. BECKER: *Journ. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* (1953), 42, 96;
9. CH. F. PETERSON, A. I. GUIDA: *Journ. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* (1953), 42, 537;
10. G.Y. KEDVESSY, G. REGDON: *Pharm. Industrie* (1963), 25, 445 cit. *Pharm. Z. Halle* (1964), 37;
11. H. KROWCZYNSKI: *Acta Pol. Pharm.* (1962), 2, 127/12.
12. W. HENIG: *Über die rektale Resorbtion von Med.* cit. *Deutsche Apoth. Ztg.* (1959), 1, 38,
13. Z. HANKO, L. RÁCZ, M. PETEANU: *U.S.S.M. Farm. Tg.-Mureș. Simpozionul „Supozitoare“* (1964): 14.
14. A. BUZAGH: *Kolloidika Bp.* (1952), II, 2, 5—7;
15. K. MÜNZEL, J. BÜCHI, O. SCHULTZ: *Galenisches Praktikum* (1959);
16. G. REGDON, G.Y. KEDVESSY: *Gyógyszerészet* (1962), 452;
17. S. POP, M. KORY: *Farma- cia* (1961), 5, 291;
18. CLYDE W., WHITWORT, J. P. LA ROCCA: *Journ. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 48, 353, (1959);
19. N. MUHLEMANN, T. NEUENSCHWANDER: *Pharm. Acta Helv.* (1956), 6, 305;
20. H. CZETSCH-LINDENWALD, M. M. MOTAWI, M. M. ABDEL KHALEK: *Scientia Pharm.* (1960), 28, 270;
21. I. RACZ: *Gyógyszerészet* (1963), 2, 43;
22. G. REGDON: *Gyógyszerészet* (1964), 3, 101;
23. W. J. CROWELL, S. RIEGELMANN: *Journ. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* (1958), 115—123 febr.;
24. V. G. LEVICS: *Fizikai-kémiai hidrodinamika. Bp. Akad.* (1958), 29;
25. Z. CSATH, M. GÁSPÁR, J. PAPP, E. SZANTO, L. ADAM: *Revista Medicală* (1964) 4 sub tipar;
26. H. CZETSCH-LINDENWALD: *Schweiz. Apoth. Ztg.* (1960), 98, 565;
27. A. BUZAGH: *Kolloidika praktikum. Bp.* (1962), 110.