

Disciplina de tehnologie farmaceutică-galenică a I.M.F. din Tg.-Mureș
(cond.: conf. Z. Hanko)

CONTRIBUȚII LA STUDIUL CEDĂRII SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN SUPOZITOARE

Zamfira Csath-Stinzel, Maria Găspăr, J. Papp, L. Ádám, Éva Szántho

Importanța supozitoarelor ca mod de administrare a medicamentelor a crescut mult în ultimul timp. Ele se administrează tot mai frecvent, atât pentru asigurarea unei acțiuni topice cât și generale.

Datele bibliografice recente oglindesc tendința vădită de a spori numărul substanțelor medicamentoase administrate sub această formă, datorită avantajelor pe

care le prezintă. Rezultatele cercetărilor în acest domeniu au dus la asigurarea unui efect terapeutic optim pentru diferite antibiotice și unui hormon administrați pe cale rectală, prin alegerea unei tehnologii corecte de încorporare precum și a excipientului corespunzător (1, 13, 14).

Resorbția substanțelor active din supozitoare depinde de mai mulți factori, dintre care noi ne-am propus să studiem, în această primă etapă a cercetărilor noastre, influența proprietăților fizico-chimice și a mărimii particulelor substanței active, asupra cedării ei de către excipient. Cît privește resorbția, s-a constatat că majoritatea substanțelor active se resorb mai bine din excipienți grași, puțin mai lent, din cauza stratului de grăsime care îngreunează contactul substanței active cu mucoasa rectală (2).

Cercetările lui *Mühlemann* și *Neuenschwander* (3) au dovedit că, și în cazul substanțelor hidrosolubile se recomandă încorporarea lor sub formă de suspensie, deoarece astfel substanța activă se eliberează și acționează în cel mai scurt timp. În urma unor cercetări in vitro, s-a ajuns la concluzia că prezența apei încetinește în mare măsură resorbția; iar încorporarea apei nu este indicată și pentru că provoacă rîncezirea bazei grase (2, 4). Totodată s-a constatat faptul, că cedarea substanței active din supozitoare tip emulsie este mai înceată în general, decît din supozitorul tip suspensie (2, 11). Acest fapt a fost confirmat și de cercetările in vivo, efectuate de *Hennig* cu PAS sodic (13). El a demonstrat că resorbția rectală a PAS sodic din soluția apoasă (rectiolă, microclismă) este mult mai lentă decît a substanței încorporate într-o bază grasă. De asemenea S. *Pop* și M. *Kory* (5) preconizează pentru resorbția lentă o masă formată din unt de cacao și apă, sau din unt de cacao, apă și lanolină. Pe lingă autorii amintiți și cercetările lui V. *Eckert* și H. *Mühlemann* (16) au dus la concluzia că în practica farmaceutică, pentru o acțiune promptă vom alege o bază grasă în care substanța nu este solubilă, pe care o vom încorpora sub formă de suspensie, iar pentru o acțiune lentă, prelungită, vom alege o bază în care substanța este solubilă.

Alegînd această formă de încorporare a substanței active — suspensia — trebuie să ținem seamă de cercetările recente, care au dovedit, că criteriul acceptat în general pentru o doză de substanță, adică greutatea ei, nu este singurul factor care-i determină acțiunea; mărimea particulelor unei substanțe poate avea o influență considerabilă asupra eficacității ei (6, 7).

Mărimea particulelor poate influența viteza de absorbție a substanțelor active și în cazul supozitoarelor. Reducerea mărimii particulelor e un mijloc prin care putem crește capacitatea de cedare a diferitelor substanțe, cu condiția ca să se determine dimensiunea optimă la care cedarea se face în timpul și în modul cel mai corespunzător (6). Cedarea principiului activ din baza de supozitor spre lichidul muco-apos, poate fi realizată prin selecționarea unui excipient în care substanța are o solubilitate redusă și în același timp prin dispersarea uniformă a particulelor în masa supozitorului (8).

Numeroase publicații se ocupă cu studiul cedării substanțelor active din supozitoare, indicînd diferite metode de cercetare. Se menționează însă diferența între condițiile in vivo și in vitro, ceea ce impune o anumită rezervă în interpretarea lor, atît timp, cît ele nu vor fi confirmate de practică (15). Comparînd aceste metode, putem constata că duc la concluzii diferite, sau la date deosebite de rezultatele probelor in vivo (15, 17). Ținînd seamă de avantajele și dezavantajele, precum și de aplicabilitatea acestor metode în cazul cercetărilor noastre, am ales metoda lui *Gross* și *Becker* (9) pe care am modificat-o în parte după metoda lui *Krowczynski* (10).

Dat fiind că cedarea substanțelor active este influențată de o serie de factori de ordin tehnologic, alegerea rațională a bazei și a metodei de prelucrare, impune aplicarea rezultatelor științifice cunoscute în această direcție. Untul de cacao s-a dovedit a fi, după cercetări recente, unul din cele mai corespunzătoare excipiente.

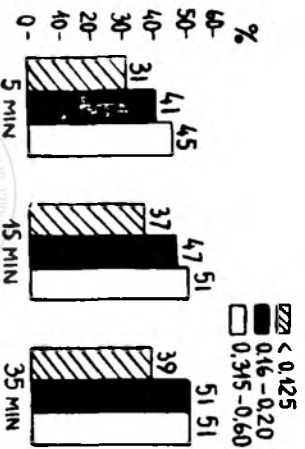


Fig. nr. 1: Atropină sulfurică.

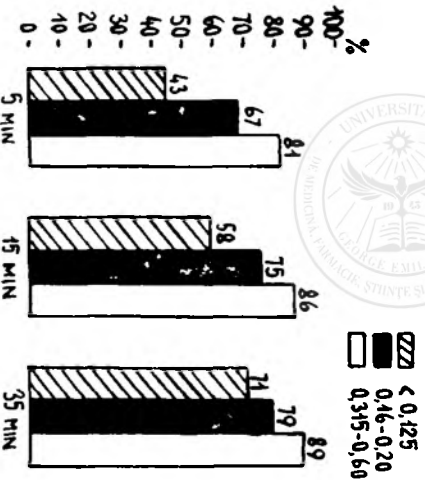


Fig. nr. 3: Homatropină bromhidrică.

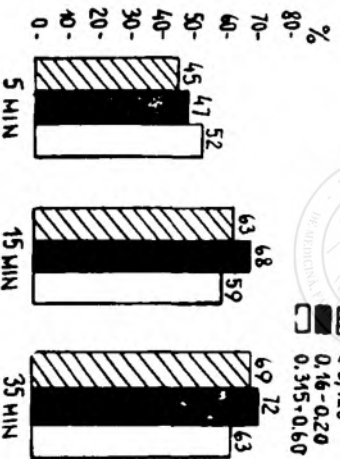
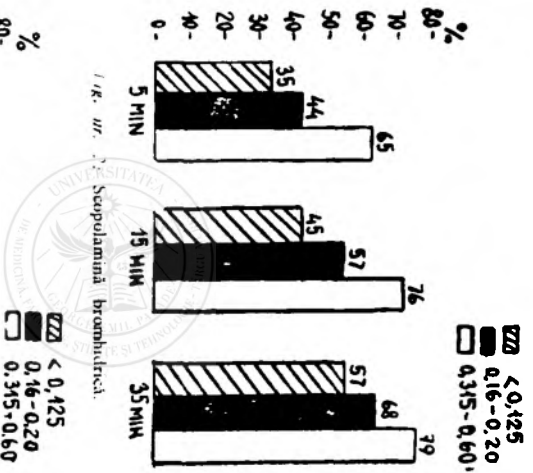


Fig. nr. 4: Himosciamină sulfurică.

Tabelul nr. 1.
Atropină sulfurică

Mărimea particulelor în mm	Cantit. introdusă gama/g.	Conc. în gama/ml cedată la			Total %
		5 min.	10 min.	20 min.	
< 0,125	290	89,18	18,33	6,80	39,41
		30,75 %	6,32 %	2,34 %	
0,16—0,20	250	103,91	15,32	9,78	51,53
		41,50 %	6,12 %	3,91 %	
0,315—0,60	270	122,68	14,43	urme	50,77
		45,43 %	5,34 %	—	

Tabelul nr. 2.
Scopolamină bromhidrică

Mărimea particulelor în mm	Cantit. introdusă gama/g.	Conc. în gama/ml cedată la			Total %
		5 min.	10 min.	20 min.	
< 0,125	250	86,80	26,05	29,95	57,12
		34,72 %	10,42 %	11,98 %	
0,16—0,20	250	111,05	33,12	27,45	68,64
		44,42 %	13,24 %	10,98 %	
0,315—0,60	250	163,30	26,57	9,07	79,56
		65,32 %	10,62 %	3,62 %	

Tabelul nr. 3.
Homatropină bromhidrică

Mărimea particulelor în mm	Cantit. introdusă gama/g.	Conc. în gama/ml cedată la			Total %
		5 min.	10 min.	20 min.	
< 0,125	250	107,80	37,37	33,13	71,34
		43,12 %	14,97 %	13,25 %	
0,16—0,20	250	167,68	19,57	10,44	79,08
		67,07 %	7,83 %	4,18 %	
0,315—0,60	250	202,06	12,78	7,55	88,95
		80,82 %	5,11 %	3,02 %	

Tabelul nr. 4.
Hiosciamină sulfurică

Mărimea particulelor în mm	Cantit. introdusă gama/g.	Conc. în gama/ml cedată la			Total %
		5 min.	10 min.	20 min.	
< 0,125	250	111,93	46,14	15,75	69,52
		44,77 %	18,45 %	6,30 %	
0,16—0,20	250	116,74	55,11	10,56	72,95
		46,69 %	22,04 %	4,22 %	
0,315—0,60	250	131,16	14,52	9,85	62,21
		52,46 %	5,81 %	3,94 %	

datorită faptului că împreună cu apa încorporată formează doar o pseudoemulsie, care se desface ușor, deci substanța activă este cedată în condiții mai bune chiar și din supozitoarele cu conținut de apă (2, 11).

Pentru studierea primei faze a problemelor legate de cedarea substanțelor active din supozitoare și ținând seamă de cele relatate, obiectul cercetărilor noastre îl formează supozitoarele tip suspensie, preparate cu o singură bază — untul de cacao, — cu substanțe active hidrosolubile cu formulă chimică apropiată — alcaloizii tropanici. Viteza de cedare a următorilor alcaloizi tropanici: atropină sulfurică, homatropină bromhidrică, scopolanină bromhidrică și hiosciamina sulfurică, am studiat-o în funcție de mărimea particulelor. Astfel am preparat supozitoare tip suspensie din aceste substanțe, pulverizate la un grad de finețe diferit: mărimea particulelor a corespuns ochiurilor sitei după cum urmează: < 0,125; 0,16; 0,20 și 0,315 — 0,60 mm.

Cercetările în legătură cu cedarea substanței active din baza de supozitor, le-am efectuat cu o metodă modificată de noi, bazată pe metodele lui Gross, Becker și Krowczyński.

Îzolarea alcaloizilor din cantitățile cedate la intervale de timp de 5, 10 și 20 minute s-a făcut prin electroforeză pe hîrtie. Substanța activă cedată a fost determinată cu o metodă fotocolorimetrică (12) bazată pe formarea complexului adițional între alcaloizii tropanici și tropeolină OO. Intensitatea colorației am apreciat-o cu fotometrul Pulfrich (IOR) folosind filtrul S₅₃ și cuve de 20 mm.

Metoda de lucru.

Bazați pe considerațiile teoretice și cercetările noastre preliminare cuprinse într-o lucrare anterioară (17), am efectuat experiențele după următoarea metodă:

Substanța activă adusă la cele trei grade de dispersare, am dispersat-o cu ajutorul unui omogenizator mecanic de 300 turații pe minut, în unt de cacao la 37° (aprox. 2500 gama pulbere exact cîntărită la 10 g unt de cacao) și în vasul menținut la 37° am adăugat 10 ml apă la aceeași temperatură (37°). La intervale de 5, 10 și 20 minute am separat întreaga cantitate de apă înlocuind-o cu alta. Soluțiile apoase cîntărite exact (a) le-am concentrat la 1:10 (b). Din soluția concentrată am folosit pentru electroforegramă 0,08 ml, iar electroforeza a fost efectuată timp de 45 minute, cu o tensiune de 200 Volți în soluție tampon de borax 7,6 — acid boric 1,25 — clorură de sodiu 0,30 — la 1000 ml apă.

După dezvoltarea benzilor cu reactiv Dragendorf modificat (12), spoturile decupate le-am tăiat în bucăți mici, am adăugat 0,1 ml carbonat de sodiu 10 %, 15 ml clorofom, și am agitat timp de 10 minute. Soluția clorofomică am trecut-o într-o pilnie de separare, spoturile decupate le-am spălat cu încă 5 ml de clorofom, trecut și el în pilnia de separare. La soluția clorofomică am adăugat 5 ml soluție tampon (45 ml soluție 0,5/n de acetat de sodiu și 52 ml soluție 0,5/n de acid acetic) cu pH de 4,6 și 2 ml soluție apoasă de tropeolină OO cu concentrația 0,1 %. Amestecul se agită 1 minut, faza clorofomică se aduce într-un balon cotat de 50 ml și se completează cu un amestec de acid sulfuric — alcool metilic (1 ml:99 ml). Colorația stabilă violetă se fotometrează.

Calcululele au fost efectuate după formula:

$$X = \frac{b \cdot E}{a \cdot 0,08}$$

unde

X = concentrația substanței cedate în gama/ml,

a = cantitatea soluției apoase înainte de concentrare,

b = cantitatea soluției apoase concentrate,

E = concentrația de substanță corespunzătoare extincției și 0,08 ml folosiți la electroforeză.

Rezultatele cercetărilor sînt cuprinse în tabelele următoare:

În graficele 1, 2, 3 și 4 prezentăm procentul de substanță cedată în funcție de timp și de mărimea particulelor.

Concluzii:

Din datele tabelelor și graficelor putem constata următoarele: viteza de cedare a substanței active la toate cele patru medicamente studiate a atins o valoare maximă în primele 5 minute. Cantitatea cedată în această fază a fost mai mare în cazul particulelor cu dimensiuni mai mari, obținând valori maxime mai ridicate. În următoarele perioade ale experienței, viteza de cedare arată o scădere cu atât mai mare, cu cât dimensiunea particulelor încorporate a fost mai mare. În general procentul total de cantitate cedată crește paralel cu dimensiunea particulelor.

Astfel substanța activă (alcaloizii tropanici) dispersată în particule mai mari (0,315—0,60 mm) în masa supozitorului, formată din unt de cacao, este cedată mai rapid, asigurând astfel o acțiune promptă. Menționăm însă, că creșterea măririi particulelor este limitată de condițiile tehnologice privind omogenitatea supozitorului, întrucât mărirea dimensiunii particulelor nu se poate face în detrimentul omogenității. Aceeași substanță, adusă la un grad mai avansat de dispersare, atinge o viteză de cedare mai mică, care nu scade atât de brusc, asigurând preparatului o acțiune prelungită.

Sosit la redacție: 14 iulie 1964.

Bibliografie

1. SZABÓ J: Gyógyszerészet (1963), 5, 6, 173; 2. CZETSCH-LINDENWALD: Die Pharm. Industrie (1960), 30, 101; 3. MÜHLEMANN, NEUENSCHWANDER: Pharm. Acta Helv. (1956), 6, 305; 4. HORSCH: Die Pharmazie (1960), 8, 433; 5. S. POP, M. KORY: Farmacia (1961), 5, 291; 6. LEWY: Amer. Journ. of Pharm. (1963), martie; 7. K. A. LEES: J. Pharm. and Pharmacol. (1963), dec.; 8. W. CROWELL, S. REIGELMANN: J. A. Ph. Ass. Sc. ed. (1958), febr.; 9. GROSS-BECKER cit. This Journal (Helv. Physiol. Acta) (1953), 42, 90, ibid. 1953; 42, 96, PETERSON, GUIDA A. J. ibid. 1953, 42, 537; 10. KROWCZYNSKI: Acta Pol. Pharm. (1962), 2, 127; 11. F. NEUWALD, W. BOHLMANN: Pharm. Zgt. (1958), 26, 666; 12. FUZI J., SZANTÓ F., FÜLÖP L.: Lucrare prezentată la conferința națională de Farmacie în noiembrie 1963 la București; 13. HENNIG: Deutsche Apoth. Ztg. (1959), 1, 38; 14. KELENTEY: Die Pharmazie (1960), 4, 158; 15. DR. F. GSTIRNER: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ed. E. F. Enke, Stuttgart, 1960, p. 485; 16. V. ECKERT, M. MÜHLEMANN: Ph. Acta Helv. (1958), 649; 17. PÁPP J., CSÁTH Z.: Rev. Med. (1964), 4.