

## IMPORTANȚA MĂRIMII PARTICULELOR ÎN TEHNOLOGIA FARMACEUTICĂ\*

Zamfira Csath-Stinzel

Atît în manuale, cît și în restul literaturii farmaceutice de specialitate, pînă în prezent, s-a dat doar o atenție redusă afectelor produse de mărimea particulelor, iar cercetările legate de această problemă au fost destul de rare, cel puțin în ce privește aspectul ei farmaceutic.

Recunoscîndu-se importanța problemei, această latură — adică influența mărimii particulelor substanței active în eficacitatea terapeutică și în stabilitatea produselor farmaceutice — e tot mai frecvent tratată în ultimii ani.

Criteriul acceptat în general pentru o doză de substanță, deci, cantitatea ei exprimată în greutate, nu este singurul factor care influențează efectul terapeutic; mărimea particulelor are o înrăurire considerabilă și asupra eficacității. De

---

\* Lucrarea a fost prezentată la ședința secției de farmacie a U.S.S.M. Tg.-Mureș, la 23. III. 1964.

exemplu, controlul mărimii particulelor în cazul grizeofulvinei a dus la reducerea dozei la jumătate din cea folosită anterior.

Dimensiunea particulelor este studiată în literatura de specialitate din mai multe puncte de vedere, dintre care cităm câteva exemple:

În terapia orală, corticosteroidii și esterii relativ insolubili ai acestora, administrați sub formă de tablete, au dat rezultate clinice variate. Deși cercetătorii au crezut că explicația acestui fenomen este viteza diferită de dezintegrare a tabletelor, în prezent, se recunoaște faptul că diferența între acțiunea preparatelor se poate atribui deosebirilor privind mărimea particulelor (10).

Literatura de specialitate descrie multe cazuri în care o mărime oarecare a particulelor unei substanțe poate avea un efect terapeutic bine determinat, în timp ce particule mai mari au produs efecte mai slabe sau au fost chiar fără efect. În aceste cazuri este probabil că viteza de resorbție a substanței e limitată de suprafața ei specifică. S-a constatat că atunci când dimensiunea particulelor depășește o mărime oarecare ce depinde de tipul substanței, din ea se resorbe o cantitate mică, incapabilă să producă efecte terapeutice manifeste (22).

Sulful pulbere, care practic este insolubil în apă, administrat peroral trece prin intestin fără a suferi modificări și doar 10% din doza administrată este resorbită, pe când sulful coloidal se resorbe rapid și complet, producând chiar intoxicații, dacă nu se ține seamă de mărimea particulelor la administrarea dozei. Deci, sulful este un exemplu tipic de substanță al cărei grad de dispersie are o influență hotărâtoare asupra eficacității resorbției, putând modifica procesele care o provoacă, până la producerea unor efecte toxice.

Cercetările lui *Alkinson* și colab. (10) au demonstrat că eficacitatea antibioticului grizeofulvină depinde de mărimea particulelor. S-a stabilit o relație directă între suprafața specifică și capacitatea de resorbție a grizeofulvinei. Aceste cercetări, ajutate în mare măsură de existența unor metode precise pentru determinarea concentrației substanței în sânge, au dus la o reducere apreciabilă a costului tratamentului prin reducerea dozei.

*Tawashi* și *Speiser* (21), studiind influența particulelor cloramfenicolului asupra difuziunii din baze de unguent, au constatat că substanța adusă la diferite grade de finețe, produce zone de inhibiție de diferite mărimi. Astfel, pentru a obține o activitate optimă a unguentelor oftalmice lipofile, cloramfenicolul trebuie să aibă o formă fin dispersată, cu particule sub 20 microni.

*J. Schmidt* (19) și *F. Müller* (13) atrag de asemenea atenția asupra importanței gradului de dispersie a substanței active din unguentele oftalmice, propunând ca în noile farmacopei să figureze la monografia „Unguente oftalmice” și precizări asupra dimensiunii particulelor.

Dacă nu dăm importanță acestui fapt, putem ajunge la concluzii contradictorii asupra acțiunii unor substanțe. Astfel efectele fiziologice ale p-hidroxiopropiononei pe animale au constituit în trecut un subiect de dispută. După unii cercetători, diferențele observate între rezultate s-ar datora unor impurități din anumite probe. Această problemă a fost rezolvată prin experiențe cu probe ale căror particule aveau diferite mărimi. S-a constatat că, deși preparatul nu a provocat oestrus la șobolani, chiar dacă s-a administrat în doze mari și timp îndelungat, aceeași substanță redusă la cristale de 2 microni sau mai mici a provocat efecte tipic oestrogene. Aceste cristale mici, fiind transformate din nou în cristale mari (3000—1000 microni) au devenit inactice (10, 11).

Studiind acțiunea substanțelor care își exercită efectul local în lumenul intestinului, s-a constatat că, de ex., în cazul antihelminticelor, deși s-ar putea obține o dispersie mai bună în intestin prin reducerea mărimii particulelor, trebuie să se țină seamă și de consecințele unei resorbții mărite a substanței.

Deci, o îmbunătățire a eficacității terapeutice la antihelmintice nu se poate obține întotdeauna prin reducerea mărimii particulelor. Astfel s-a constatat că

mărimea optimă a particulelor de fenotiazină pentru o acțiune antihelmintică bine stabilită este de cca. 10 microni, în timp ce particulele peste 20 microni au o acțiune mai slabă (10, 11, 12).

Un alt exemplu interesant este sulfatul de bariu pro-roentgen; acesta trebuie să aibă particule fine, dar un grad de dispersie prea avansat poate să cauzeze granuloame de bariu datorită penetrării particulelor prin pereții intestinali (10).

În cazul unor substanțe ușor solubile, reducerea exagerată a mărimumi particulelor poate deveni de asemenea periculoasă în unele cazuri. La șobolani alimentați o perioadă mai îndelungată cu gel de siliciu cu particule foarte fine, *Desai* și colab. au observat prezența unor noduli în intestin.

Este cunoscut faptul că în terapia parenterală mărimea particulelor unor substanțe injectabile poate influența viteza de resorbție, începând de la locul introducerii. Farmacopeea britanică atrage atenția asupra acestui fenomen în cazul zinc-insulinei. Deși proprietățile fizico-chimice ale insulinei au și ele importanță, zinc-insulina amorfă produce un efect rapid, în timp ce zinc-insulina cristalizată în suspensie produce un efect prelungit, în special dacă majoritatea cristalelor sînt mai lungi decît 5 microni (10).

Suspensiile injectabile de procain-penicilină își exercită efectul tot în funcție de dimensiunea particulelor; particule în jurul a 5 microni au o acțiune retard optimă (10).

O dată cu noua orientare în terapia rectală, după care substanțele se resorb mai bine din supozitoare tip suspensie preparate cu baze grase (resorbția din supozitoare tip soluție și emulsie fiind mult mai lentă și incompletă), se impune o alegere judicioasă a mărimumi optime a particulelor la fiecare substanță sau grupuri de substanțe în parte, pentru asigurarea unui efect corespunzător. Cercetări recente, efectuate și în cadrul disciplinei de farmacie galenică a I.M.F. Tg.-Mureș, arată o strînsă corelație între gradul de dispersie a substanței active și capacitatea, precum și viteza ei de cedare (15, 5).

În tratamentul local al unor plăgi, prin aplicarea unguentelor, finețea pulberii încorporate are o acțiune directă asupra eficacității preparatului (7, 16, 18).

În terapia tractului respirator, mărimea particulelor la medicamentele administrate sub formă de aerosol este foarte importantă, ținînd seamă de acțiunea urmărită. Astfel, particulele cu dimensiuni prea mici sînt expirate, deci nu-și pot exercita efectul în regiunile mai adînci ale tractului respirator. Însă atunci cînd se urmărește o acțiune asupra mucoasei tractului respirator superior, se vor aplica particule cu dimensiuni mai mari (cca. 20 microni) pentru a fi reținute de mucoasa nazală și faringiană (4, 14).

Ținînd seamă de aspectul de mai sus al problemei, farmacistul este — din punct de vedere tehnologic — persoana cea mai îndreptățită să coordoneze și să interpreteze toate observațiile în legătură cu mărimea particulelor substanțelor întrebuintate la prepararea diferitelor forme farmaceutice.

Farmacia utilizează coloranți pentru ca produsele să poată fi deosebite între ele sau pentru a fi mai atractive. Or, pentru colorarea unor tablete sau pentru prepararea tabletelor din pulberi colorate trebuie să se exercite un control exact al gradului de dispersie, atît al colorantului cît și al substanței active, deoarece, în caz contrar, șarje diferite de tablete vor avea nuanțe deosebite (10).

Unele substanțe pulverizate sînt transformate în suspensii sau soluții; este deci necesar ca aceste produse să aibă o comportare uniformă și să se disperseze, respectiv, să se dizolve ușor, într-un timp scurt. Viscositatea suspensiilor, avînd o proporție ridicată de solid în lichid, depinde de mărimea particulelor substanței solide dispersate. Încă în 1916, *Smoluchowski* (2) a constatat că viscozitatea suspensiilor depinde, între altele, de diametrul particulelor și crește în raport cu descresșterea mărimumi lor. Acest efect a fost confirmat de numeroși cercetători (*Kruyt*, *Oden*, *Pryce Jones*) la suspensiile diferitelor substanțe (10, 20, 18).

Efectul Ostwald, care se manifestă prin tendința de creștere a particulelor mai mari în detrimentul particulelor mici, în suspensii, trebuie luat în considerare în cursul preparării și conservării preparatelor farmaceutice (22). Acest efect poate cauza, ca suprafața specifică a pulberilor în suspensii lichide să se schimbe în timpul conservării (1, 2, 3).

Pentru fiecare substanță solidă există o mărime optimă a particulelor care înlătură posibilitatea instaurării acestui efect. De ex. în cazul gipsului, efectul Ostwald dispare dacă particulele depășesc diametrul de 5 microni (2, 10).

Tendința cristalelor de sulfadiazină, de a crește în suspensie apoasă medicamentoasă, a fost studiată și matematic de *Hasegawa* și *Nagai* (10). Corticosteroidii au fost mult studiați din acest punct de vedere. Progresele recente în aparatură au condus la îmbunătățirea metodelor pentru studierea creșterii cristalelor și a influenței particulelor de diferite mărimi în acest proces. *Higuchi* și colab. (23) au aplicat aceste metode foarte sensibile în cercetarea metilprednizolonului pentru mărimi chiar sub 0.1 microni.

Caracterul stratului monomolecular de soluție saturată la interfața solid-lichid este determinat, în mare măsură, de gradul de dispersie al produsului și de caracteristicile solubilității. Se poate spune că solubilitatea unor substanțe crește o dată cu gradul de dispersie, dar numai pînă la o anumită limită, specifică fiecărei substanțe. În general solubilitatea mai ridicată a particulelor mai mici și faptul că soluțiile se află în echilibru cu numai o anumită mărime de particule, este un fapt cunoscut și trebuie luat în considerare în cursul preparării medicamentelor.

Fenolftaleina constituie un exemplu de substanță, la care forma coloidală posedă o solubilitate mai mare decît forma cristalină, fiind în același timp și mai activă din punct de vedere terapeutic (10). Dar în cazul substanțelor solide a căror soluție saturată are un aspect viscos, trebuie evitată o reducere semnificativă a mărimii particulelor, fiindcă stratul interfacial al substanței, care se dizolvă, poate cauza o conglomerare a particulelor, ceea ce va reduce în mare măsură viteza de dizolvare (9, 10).

Cercetările arată că, uneori, reducerea dimensiunii particulelor unei substanțe la mărimi coloidale îngreunează procesul de dizolvare și că substanțele sub formă cristalină — chiar dacă au particule mai mari — se dizolvă mai rapid (8).

Reducerea mărimii particulelor e un mijloc pentru mărirea capacității de resorbție la numeroase substanțe care se dizolvă lent, dar ea nu reprezintă nici un avantaj dacă resorbția e influențată de factori, care nu sînt în legătură cu proprietatea de dizolvare a substanței solide (11).

Un grad de dispersie prea avansat poate fi contraindicat și în cazul unor substanțe care astfel se conservă mai greu sau care se descompun mai rapid în secreția gastrică (10, 11).

Numeroase cercetări caută să determine prin metode in vitro corelații între dimensiunea particulelor și capacitatea de resorbție, viteza de dizolvare etc. a substanțelor (17, 6). Cunoștințele noastre actuale ne oferă posibilitatea ca în unele cazuri să obținem rezultate, care să oglindească în mod real condițiile in vivo.

Datele incomplete cu privire la unii factori fiziologici importanți, reprezentînd factori variabili de ordin fizicochimic, limitează însă posibilitatea de a preciza viteza de dizolvare in vivo a substanțelor pe baza unor metode in vitro (11).

Cu toate acestea, rezultatele cercetărilor în ce privește influența mărimii particulelor asupra vitezei de dizolvare — dacă acestea sînt interpretate în mod just — ne pot furniza date prețioase în legătură cu acțiunea substanței și a modului ei de prelucrare, indicîndu-ne, printre altele, dacă o substanță prezintă sau nu dificultăți din aceste puncte de vedere.

*Sosit la redacție: 24 februarie 1965.*

## Bibliografie

1. EM. A. BRATU: Operații și utilaje în industria chimică, Ed. Tehnică, București, 1960; 2. BUZĂGH A.: Kolloidika, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1951; 3. A. G. CASATCHIN: Procese și aparate principale în tehnologia chimică, Ed. Tehnică, București, 1950; 4. MÜNDEL K.: Deutsch. Apoth. Ztg., (1964), 20, 655; 5. CSATH Z., GÁSPÁR M., PAPP J., ADÁM L., SZANTHÓ E.: Rev. Med. (1964), 4, 423; 6. EGOROVA V., SLAVYANOV U.: Med. Prom. S.S.S.R. (1964), febr. 33; 7. GSTIRNER F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960; 8. HANKÓ Z., PAPP J., TÓKÉS B.: Farmacia (1964), 11, 647; 9. HEYWOOD A.: Journ. of Pharm. and Pharmacol. (1963), XV, suppl., 43; 10. LEES K. A.: Journ. of Pharm. and Pharmacol. (1963), XV, suppl., 56; 11. LEVY G.: Amer. Journ. of Pharm. (1963), martie; 12. JAFFE J., FOSS N.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1959), 26; 13. MÜLLER F., SEIDEL H.: Pharmazie (1963), 18, 803; 14. MÜNDEL K. BÜCHI J., SCHULTZ O. E.: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959; 15. PAPP J., CSATH Z.: Rev. Med. (1964), 4, 420; 16. PANDULA E.: Gyógyszerészet, Ed. Medicina Budapest, 1959; 17. ROSE H. E.: Nature (1959), iulie, 47; 18. STANCIU N., P. IONESCU-STOIAN, SAVOPOL E.: Manualul Farmacistului, Ed. Medicală, București, 1958; 19. SCHMIDT J.: Die Pharmazie, 1960, 9, 185 (Praxis); 20. SETH L. P.: Deutsch. Apoth. Ztg., (1964), iunie, 830; 21. TAWASHI R., SPEISER P.: Pharm. Acta Helv. (1962), 2, 88; 22. WAGNER J.: Journ. of Pharm. Sciences (1961), 5, 359; 23. HIGUCHI W. și colab.: Journ. of Pharm. Science, (1963), 67; (1963), 162.

