

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL CEDĂRII SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN SUPOZITOARE PREPARATE CU BAZE HIDROSOLUBILE

Iulia Balló

În practica farmaceutică zilnică supozitoarele sînt întrebunțate pe scară largă pentru tratamentul local și în scop resorbtiv. Pentru a sublinia importanța acestei forme, am analizat prescripțiile magistrale din Farmacia nr. 1 din Tîrgu Mureş, efectuate în 1967. Din 84.673 de rețete magistrale, 9380 (11,07%) erau prescrise pentru administrarea rectală a medicamentelor. În ultimul timp cercetările din domeniul supozitoarelor s-au îndreptat spre căutarea unor baze de supozitoare, care să asigure cedarea corespunzătoare a medicamentelor încorporate, în funcție de efectul urmărit și de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active. În unele cazuri ar fi preferabil să se recurgă la excipienți hidrosolubili. Dintre acești excipienți, relativ recent sînt folosiți polietilenglicolii (P.E.G.) a căror comportare față de principiile active nu e cunoscută în mod satisfăcător. Referitor la cedarea medicamentelor încorporate în aceste baze, datele din literatura de specialitate sînt contradictorii. Primele lucrări apărute au arătat că cedarea substanțelor încorporate în aceste baze e bună și mai rapidă, decît din baze grase (2, 3, 5, 8, 9, 11, 16, 19, 20, 21, 23). Cercetări mai recente dovedesc însă că resorbția e mai întîrziată, dar mai completă decît cea din bazele clasice de supozitoare (27).

Alți autori constată că eliberarea principiilor terapeutice din supozitoarele preparate cu poliglicoli este cea mai lentă și incompletă (15, 17, 28, 29).

În vederea ușurării cedării substanțelor active sînt folosite și substanțe ajutătoare: agenți tensioactivi; cel mai des Tweenuri, dar datele din literatură nu sînt concludente în legătură cu această problemă (1, 4, 6, 7, 12, 22, 24, 28, 30).

Pentru a aduce unele contribuții modeste la clarificarea acestor probleme, în prezenta lucrare am studiat cedarea substanțelor active din supozitoare,

preparate cu PEG, cu și fără adaos de agent tensioactiv, urmărind paralel eliberarea aceluiași medicament din supozitoare preparate cu unt de cacao.

#### Modul de lucru

Prepararea supozitoarelor am efectuat-o prin topirea masei și dizolvarea în ea a substanței active. În vederea cercetării resorbției am folosit metoda difuzimetrică a lui Krowczynski (13, 14). Cantitățile de medicament cedate în diferite intervale de timp le-am determinat prin metode titrimetrice. Am studiat cedarea aminofenazonei, fenazonei, barbitalului sodic și fenobarbitalului sodic, încorporate în unt de cacao și Carbowax 1500 (PEG 1500) cu și fără adaos de Tween 80 în diferite proporții.

#### Rezultate și discuții

Din tabelul nr. 1 reiese că aminofenazona a fost cedată mult mai rapid de untul de cacao, decît de Carbowax 1500. Supozitoarele conținînd aminofenazonă, avînd ca excipient Carbowax 1500 s-au îngălbenit încă de la preparare, iar cantitatea maximă de substanță activă cedată a fost de 20—25%. Rezultă că între PEG și aminofenazonă are loc o reacție chimică, deci aceste substanțe sînt net incompatibile.

Tabelul nr. 1.

Cantitățile de aminofenazonă cedate, exprimate în procente

Timp (minute)	Butir cacao	Carbowax 1500	Carbowax 1500 + 1% Tween 80	Carbowax 1500 + 5% Tween 80
15	5.06	—	—	—
30	12.79	—	—	—
60	23.77	1.3	—	3.2
120	42.97	2.9	1	8.9
180	73.77	10.9	2	14.6
240	85.27	16.2	4	17.8
300	94.87	23.5	7.5	19.7
360	—	26.8	12.5	22.4

Din tabelul nr. 2 se poate constata că fenazona e mai rapid cedată din supozitoarele preparate cu unt de cacao, decît din PEG, dar din PEG cedarea e mai completă. Prezența diferitelor cantități de Tween 80, practic, nu influențează cedarea fenazonei. Între fenazonă și PEG nu am observat apariția vreunui fenomen, care ar arăta că are loc vreo reacție chimică. Acest fapt dovedește că numai gruparea dimetilamino din molecula aminofenazonei reacționează cu Carbowax, deci această grupă e responsabilă pentru incompatibilitatea arătată. Rezultate asemănătoare a obținut și Kala, preparînd supozitoare cu aminofenazonă și fenazonă (10).

Din tabelul nr. 3 reiese că barbitalul sodic e mai rapid și mai complet eliberat din PEG 1500, decît din untul de cacao. Se poate observa că prezența agentului tensioactiv influențează în mod favorabil cedarea barbitalului sodic.

Tabelul nr. 4 arată rezultatele obținute cu fenobarbitalul sodic, a cărui eliberare e mai lentă din excipientul lipofil, decît din baza hidrosolubilă. Cedarea cea mai bună și totală s-a observat la supozitoarele preparate cu Carbowax 1500. Cedarea substanței active e influențată în mod negativ de prezența agentului tensioactiv în concentrații mai mari.

Tabelul nr. 2.

Cantitățile de fenazonă cedate, exprimate în procente

Timp (minute)	Butir cacao	Carbow. 1500	Carbow. 1500 + 0.25% Tween 80	Carbow. 1500 + 0.50% Tween 80	Carbow. 1500 + 1% Tween 80	Carbow. 1500 + 5% Tween 80	Carbow. 1500 + 10% Tween 80
15	10.03	8.15	7.84	7.84	6.27	4.70	5.33
30	14.45	16.30	15.68	15.99	11.60	10.03	9.75
60	23.58	22.88	23.21	25.08	20.69	16.61	16.65
120	46.38	41.38	40.41	43.58	38.59	34.51	34.15
180	64.88	58.58	57.53	53.25	57.09	53.01	52.65
240	76.38	73.28	74.65	71.78	74.29	70.2	71.15
300	82.64	85.18	87.38	84.28	86.79	80.8	86.15
360	86.34	94.88	97.08	94.18	95.79	90.5	95.8

Tabelul nr. 3.

Cantitățile de barbital sodic cedate, exprimate în procente

Timp (minute)	Butir cacao	Carbow. 1500	Carbow. 1500 + 0.25% Tween 80	Carbow. 1500 + 0.50% Tween 80	Carbow. 1500 + 1% Tween 80	Carbow. 1500 + 5% Tween 80	Carbow. 1500 + 10% Tween 80
15	5.43	10.86	10.86	11.52	10.86	10.86	10.86
30	11.53	21.72	23.07	27.78	24.40	20.34	21.72
60	21.7	39.16	44.76	48.75	46.78	46.80	48.18
120	57.6	58.83	66.45	70.44	69.16	70.52	75.97
180	72.9	74.43	79.32	83.31	82.03	83.39	88.84
240	83.0	86.64	97.42	94.83	93.55	94.91	97.64
300	89.8	94.14	100.00	100.00	99.65	98.98	100.00
360	92.6	98.21	—	—	—	—	—

Tabelul nr. 4.

Cantitățile de fenobarbital sodic cedate, exprimate în procente

Timp (minute)	Butir cacao	Carbow. 1500	Carbow. 1500 + 0.25% Tween 80	Carbow. 1500 + 50% Tween 80	Carbow. 1500 + 1% Tween 80	Carbow. 1500 + 5% Tween 80	Carbow. 1500 + 10% Tween 80
15	11.0	8.3	8.3	11.0	12.6	8.3	8.3
30	21.4	20.9	20.9	16.5	20.9	16.6	14.45
60	27.54	33.5	29.2	20.73	33.5	29.2	20.58
120	44.14	54.8	50.0	37.33	52.3	50.5	41.54
180	64.94	71.4	66.6	53.93	64.9	65.1	58.47
240	77.54	84.8	79.2	66.53	77.5	77.7	71.07
300	85.84	96.6	87.5	74.83	85.8	86.0	78.37
360	94.14	—	95.8	83.13	—	—	82.6

Din rezultatele obținute se poate deduce că proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active joacă un rol foarte important în cedarea lor din diferite baze de supozitoare. Chiar substanțe chimic inrudite pot să se comporte cu totul diferit, cum am observat în cazul aminofenazonei și fenazonei la incorporarea în PEG 1500, sau în cazul barbitalului și fenobarbitalului sodic, la incorporarea în baze, care conțineau Tween 80.

Aceste observații atrag atenția asupra necesității unor studii privind comportarea fiecărei substanțe medicamentoase active la folosirea noilor baze și substanțe ajutoare.

### Concluzii

Din rezultatele experiențelor efectuate se pot trage următoarele concluzii:

1. Pentru prepararea supozitoarelor cu aminofenazonă, untul de cacao e baza cea mai corespunzătoare dintre bazele experimentate. Între Carbowax și medicament are loc o reacție chimică, care se manifestă prin îngălbenirea supozitoarelor și prin eliberarea unei cantități mici de aminofenazonă.

2. Supozitoarele de fenazonă se pot prepara cu PEG 1500; cedarea va fi ceva mai lentă, însă mai completă decât în cazul utilizării untului de cacao.

3. Cedarea barbitalului sodic e mai rapidă și mai completă din PEG conținând Tween 80.

4. La supozitoarele de fenobarbital sodic eliberarea substanței active a fost mai rapidă și mai completă din bazele hidrosolubile, decât din untul de cacao. Prezența Tweenului are influență negativă asupra cedării substanței active.

Sosit la redacție: 5 aprilie 1969.

### Bibliografie

1. ADÁM L. și colab.: Rev. Med. (1967), 13, 356; 2. BLISSITT CH. W. și colab.: J. Pharm. Sciences (1961), 50, 56; 3. BLOC C. J., DEKKER E.: Ned. Tijdschr. Geneesk. (1958), 102, 706; Ref. Chemical Abstracts (1958), 52, 13158; 4. BRĂILEANU CL. și colab.: Farmacia (1965), 13, 631; 5. CACHILIO A. F., HESSLER W. H.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1954), 43, 683; 6. CIOCĂNELEA V. și colab.: Farmacia (1965), 13, 713; 7. FINCHER J. H. și colab.: J. Pharm. Sci. (1966), 55, 23; 8. GHAFOR M. A., LEE HUYCK C.: Amer. J. of Pharm. (1962), 2, 63; 9. GROSS H. M.: și colab.: Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1956), 45, 86; 10. KATA M.: Gyógyszerészet (1968), 12, 21; 11. KEDVESSY GY., REGDON G.: Pharm. Ind. (1963), 5, 456; 12. KROGERUS V. E., TÓLVI M.: Acta Pharm. Suecica (1965), 327; ref. Sci. Pharm. (1966), 34, 167; 13. KROWCZYNSKI L.: Acta Pol. Pharm. (1962), 19, 127; 14. KROWCZYNSKI L.: Acta Pol. Pharm. (1965), 22, 149; 15. LOWENTHAL W., BORZELLENCA J. F.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1955), 44, 790; 16. MITTENDORF L.: Münch. Med. Wochenschr. (1935), cit. 18; 17. MÜHLEMANN H., GRAFFENRIED D.: Pharm. Acta Helv. (1961), 36, 186; 18. MÜNZEL K.: Dtsch. Apoth. Ztg. (1967), 107, 1473; 19. NEUWALD F., ACKAD P.: Galen u Acta (1966), 19, 179; 20. PETERSON CH. și colab.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1953), 42, 731; 21. PETERSON CH., F., GUIDA A. F.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1953), 42, 537; 22. POP S., KORY M.: Farmacia (1961), 9, 291; 23. RAVEL și colab.: Drug. Standards. (1956), 24, 11; ref. Acta Pharm. Hung. (1958), 28, 81; 24. REGDON G., MEZEY G.: Gyógyszerészet (1966), 10, 220; 25. SAMELIUS V., ASTROM A.: Acta Pharmacol. Toxicol. (1958), 240, cit. 18; 26. SAVOPOL E. și colab.: Farmacia (1965), 13, 221; 27. SCHWARZ T. W., BICHSEL K.: Pharm. Acta Helv. (1963), 38, 861; 28. TARDOS L. și colab.: Die Pharmazie (1959), 14, 521; 29. TARDOS L. și colab.: Acta Pharm. Hung. (1958), 29, 22; 30. WHITWORTH C. W., LAROCCA J. P.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1959), 48, 353; 31. \* \* \* Farmacopeea Română, Ed. VIII, 1965.