

CONTRIBUȚII LA PREPARAREA SUSPENSILOR DE SALICILAT BAZIC DE BISMUT

L. Nagy, Aranka Nagy

În anul 1884 *Iaillet* și *Ragouci* au sintetizat doi salicilați bazici de bismut. În anul 1866, *Vulpian* a propus întrebuițarea terapeutică a salicilatului bazic de bismut, iar B. *Fischer* și B. *Grutzner*, în 1893, au comunicat sintetizarea unui preparat stabil (1, 18).

La noi în țară a fost oficializat în Farmacopeea Română Ed. III-a sub denumirea de *Bismuthum salicylicum* (2).

Salicilatul bazic de bismut este oficializat în farmacopeile moderne, inclusiv în F. R. VIII sub denumirea de *Bismuthum salicylicum basicum*, sau *Bismuthi subsalicylas*. Se prezintă ca o pulbere microcristalină sau amorfă, albă sau foarte slab gălbuie, fără miros și fără gust. Are proprietăți hidrofobe și este practic insolubil în apă, alcool, eter, cloroform (3).

Din punctul de vedere al acțiunii terapeutice, salicilatul bazic de bismut este un treponemostatic și slab treponemocid. În acest scop, industria noastră de medicamente prepară produsul *Bismosal*.

Administrat oral, se întrebuițează în ulcerul gastric și duodenal ca protector al mucoasei gastrice, în enterocolite, dizenterii datorită efectului slab dezinfectant și antidiareic, prin eliberarea unei cantități mici de ioni de bismut (4) și prin blocarea hidrogenului sulfurat. Față de celelalte săruri de bismut, salicilatul are avantajul că posedă și o acțiune antifermentativă datorită acidului salicilic eliberat în intestin.

În terapia infantilă dintre sărurile de bismut se recomandă mai ales întrebuițarea salicilatului, datorită toxicității sale reduse (de exemplu azotatul basic de bismut este mai toxic, reducându-se sub influența microorganismelor, ca *E. coli*, din flora intestinală normală în nitriți) (8).

F. R. VIII nu menționează doza maximă a salicilatului bazic de bismut. În suplimentul F. R. VIII dozele uzuale sînt de 0,50 g pentru o dată și 1,5 g pentru 24 de ore (9).

Conform datelor din literatura de specialitate (6, 10, 29, 30), dozele uzuale în terapia infantilă sînt următoarele:

Vîrsta	3—6 luni	1 an	3 ani	6 ani	9 ani	12 ani	15 ani	aduți
Doza pentru o dată în grame	0,10	0,15	0,20	0,30	0,45	0,60	0,80	2
Doza pentru 24 ore în grame	0,40	0,60	0,80	1,20	1,80	2,40	3,20	6

În terapia infantilă, pentru ușurarea administrării se întrebuițează ca antidiareic sub formă de suspensie. Concentrația suspensiei variază între 2—8 g%.

În Formulăe Normales ediția V-a (10) figurează în concentrație de 2 g% sub denumirea de Suspensio bismuthi subsalicylici pro infante, avînd compoziția:

Salicilat bazic de bismut	2 g
Mucilag de metilceluloză	30 g
Zaharină	11 tablete
Apă distilată	la 100 g

În Pharmacopeca Nordica din 1963 este oficializat în concentrație de 3,3%, avînd denumirea de Mixtura Bismuthi (II) cu compoziția:

Salicilat bazic de bismut	33 g
Apă	167 g
Mucilag de gumă arabică	400 g
Mucilag de agar	400 g

În Formularul terapeutic figurează în concentrație de 8% (12):

Salicilat de bismut	8 g
Julep gumos	
Infuzie de rădăcină de Altheae	2%
	a. a. 50 g
Tinctură de anason	8 g

Studiind rețetele magistrale prescrise de medicii din raza orașului Tirgu Mureș am constatat următoarele:

- În majoritatea cazurilor concentrația prescrisă este de 4 g%.
- Nu este menționată substanța auxiliară (foarte rar 1 g% gumă arabică).
- Ca edulcorant se prescrie zaharina.
- Doza prescrisă în majoritatea cazurilor este de 5×1 linguriță pe zi, indiferent dacă este vorba de sugari de trei luni sau copii de 12 ani.
- În unele cazuri se prescrie și Tinctura Opii (Tinct. Anticolerina), 5—10 picături la 100 g suspensie, chiar și pentru tratamentul sugarilor de 6—8 luni.

Ținînd cont de dozele arătate mai sus și de posibilitățile unei dozări neuniforme la suspensii, se recomandă concentrația de 2% în terapia sugarilor și a copiilor mici, iar cea de 4 g% de la 3 ani în sus.

Prepararea suspensiei de salicilat bazic de bismut ridică următoarele probleme: fiind o pulbere cu o densitate specifică mică este greu de pulverizat datorită sarcinilor sale electrice, viscozitatea mediului de dispersie fiind mică redispersarea sedimentului nu este întotdeauna corespunzătoare, printr-un contact îndelungat cu apa salicilatul b. de bismut se descompune în acid-salicilic și o sare puternic bazică (1).

Partea experimentală

În prezenta lucrare am studiat influența unor factori asupra stabilității suspensiei de sal. b. de bismut. ca: mărimea particulelor, natura și concentrația agenților de dispersie, timpul și modul depozitării.

Salicilatul b. de bismut a fost pulverizat într-un pulverizator electric și trecut prin sita nr. VIII (F. R. VIII). Prin metoda microscopică am determinat mărimea particulelor substanței pulverizate (26) și a substanței nepulverizate.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr 1

Mărimea particulelor	Procentul particulelor		Observații
	pulverizate	nepulverizate	
2— 4 microni	20	—	
4— 6 „	60—70	15—20	
6—14 „	7— 8	60	
14—18 „	—	15	
30—40 „	2— 3	—	agregate
50—60 „	—	8—10	agregate

Din tabel reiese că particulele substanței nepulverizate sînt de aproximativ două ori mai mari față de particulele substanței pulverizate, totuși se încadrează în limitele de mărime adecvate preparării unei suspensii (20—100 microni).

La prepararea suspensiilor studiate am folosit salicilat b. de bismut pulverizat și cernut după metoda arătată.

Ca agenți de dispersie am folosit: Polisorbtab 80, laurilsulfat de sodiu, alginat de sodiu, gumă arabică, metilceluloză, carboximetilceluloză, gumă tragacantă.

Laurilsulfatul de sodiu, ca agent tensioactiv cu caracter anionic, a dus la rezultate negative. S-a observat aglomerarea particulelor solide și sedimentarea lor rapidă.

Alginatul de sodiu și carboximetilceluloza duc la separarea rapidă a unui precipitat floconos, datorită caracterului anionic al acestora.

În cazul alginatului de sodiu precipitarea este ușurată și de formarea alginatului de bismut insolubil.

Polisorbatul 80, metilceluloza, guma arabică și tragacanta au dus la suspensii mai mult sau mai puțin stabile.

În continuare ne-am ocupat cu compararea acestor agenți de dispersie din punctul de vedere al îmbunătățirii calității suspensiei:

Polisorbatul 80 a fost întrebuințat sub formă de soluție alcoolică 50%, metilceluloza și tragacanta sub formă de mucilag 2,5% (26), iar guma arabică sub formă de pulbere. Suspensiile de salicilat b. de bismut au fost preparate în concentrații de 4 g% în cantități de cîte 100 g.

Au fost preparate suspensiile de salicilat b. de bismut cuprinse în tabelul nr. 2.

Pentru determinarea vitezei de sedimentare am aplicat metoda gravimetrică descrisă de Katona-Ellö (15). Pentru fiecare suspensie am pregătit cîte trei eprubete gradate de cîte 25 ml. În fiecare am turnat 25 ml suspensie, agitîndu-le de 10 ori. Cu ajutorul unei pipete cu bulă de 5 ml, avînd capătul inferior recurbat în formă de cîrlig, am recoltat în pahare Berzelius, în prealabil tarate, porțiuni de cîte 5 ml din suspensie, după 15—30, respectiv 60 de minute. Am determinat reziduiul prin uscare la 105° C (după F. R. VIII). Rezultatele obținute reprezintă cantitatea de substanță solidă aflată în fiecare dintre straturile recoltate. Acest rezultat a fost exprimat în procente și raportat la substanța solidă care ar exista în 5 ml de suspensie dacă nu s-ar produce sedimentarea. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Nr. crt.	Denumirea agentului de dispersie	Conc. agentului de dispersie în g%	Cantitatea particulelor ne-sedimentate exprimate în g% după			Nr. mișc. nec. pt. redispers. sediment. cu metoda lui Briner după		Observații
			15'	30'	1 oră	24 ore	72 ore	
1.	Fără	—	—	—	—	—	—	nu reușește susp.
2.	Polisorbat 80.	0,05	—	—	—	—	—	nu reușește susp.
3.	Polisorbat 80.	0,10	64,70	60,50	46,00	3	peste 100	—
4.	Gumă arabică	1	67,00	61,80	58,40	54	peste 100	—
5.	Mucil. tragantha	10	42,50	40,70	39,00	4	11	—
6.	Mucil. tragantha	20	82,17	82,01	80,20	4	6	—
7.	Mucil. tragantha	30	—	—	—	—	—	—
8.	Muc. Trag. + Polis. 80.	20+0,05	86,12	85,43	84,90	5	7	—
9.	Muc. Metilceluloze	10	74,70	60,40	57,80	4	6	—
10.	Muc. Metilceluloze	20	91,50	88,13	84,68	5	6	—
11.	Muc. Metilceluloze	30	94,56	93,62	90,97	9	10	—
12.	Muc. Met.cel. + Psb. 80.	10+0,05	78,10	75,30	59,70	3	23	—
13.	Muc. Met.cel. + Psb. 80.	20+0,05	93,73	89,68	86,93	8	30	—
14.	Muc. Met.cel. + Psb. 80.	30+0,05	97,66	96,38	91,72	13	35	—
15.	Muc. Met.cel. + Psb. 80.	10+0,10	74,10	65,30	60,10	7	30	—
16.	Muc. Metilceluloze	30	70,68	62,23	59,83	3	5	subst. nepulveriz.

Din rezultatele obținute reiese:

— Polisorbatul 80 în concentrație de 0,05 nu dă o suspensie stabilă, în concentrație de 0,1 suspensia este suficient de stabilă. În concentrație mai mare (maximum 1 g%) duce la o suspensie mai stabilă, dar neutilizabilă în terapia infantilă datorită gustului neplăcut.

— Guma arabică în concentrație de 1 g% duce la rezultate asemănătoare cu Polisorbatul 80 în concentrație de 0,10 g%.

— Mucilagul de tragacanta 2,5 g% numai în concentrația de 20% duce la rezultate bune. Adăugarea Polisorbatalui 80 ameliorează într-o oarecare măsură stabilitatea suspensiei.

— Mucilagul de metilceluloză 2,5 g% în concentrație de 30 g% dă rezultatele cele mai bune. Acest rezultat ajunge pînă la 97,66% după primele 15 minute de la adăugarea Polisorbatalui 80. Cu mucilag de metilceluloză în concentrație de 30 g% am preparat o suspensie și de salicilat bazic de bismut nepulverizat. Rezultatul obținut este inferior cu aproximativ 20% după cum reiese și din tabelul nr. 2.

În practica farmaceutică are importanță posibilitatea omogenizării rapide și uniforme a suspensiilor după repaus. Am urmărit posibilitatea de redispersare după un repaus de 24 ore și 72 ore. Pentru a obține rezultate cît mai obiective, determinarea posibilității de redispersare am efectuat-o cu ajutorul unui aparat simplu, descris de F. Briner (28). Suspensiile de analizat au fost turnate în cilindrii gradați de 100 ml. După 24 ore, respectiv 72 ore, cilindrii gradați au fost astupați cu dop de cauciuc și fixați pe partea superioară mobilă a aparatului. Am determinat numărul mișcărilor de agitare care sînt necesare pentru redispersarea completă a sedimentului. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2 din care rezultă:

— Guma arabică și Polisorbatul 80 duc după 72 ore la formarea unui sediment cimentat. În cazul folosirii mucilagulului de tragacanta sau metilceluloză sedimentul format este ușor redispersabil și după 72 ore. În prezența Polisorbatalui 80 rezultatele se înrăutățesc simțitor.

Salicilatul bazic de bismut suferă în prezența apei o hidroliză care este influențată de lumină și temperatură.

În vederea studierii influenței acestor factori am determinat cantitatea acidului salicilic pus în libertate prin hidroliză. Paralel am analizat două serii de suspensii de salicilat bazic de bismut, pregătite în mod similar. O serie a fost păstrată la lumina și temperatura camerei, cealaltă în sticlă colorată și la rece. Am determinat cantitatea de acid salicilic pus în libertate, după F. R. VIII, la interval de 24 ore timp de 8 zile.

Tabelul nr. 3

Nr. crt.	Condiții de depozitare	Cantitatea de acid salicilic pus în libertate în mg% după					
		0 zile	1 zi	2 zile	4 zile	5 zile	8 zile
1.	La loc răcoros ferit de lumină	8,28	11,8	28,8	38,7	44,2	88,4
2.	La lumina și temperatura camerei	8,28	13,8	55,8	88,6	93,9	116,0

Din tabelul nr. 3 reiese că, acidul salicilic pus în libertate la lumina și la temperatura camerei este cantitativ de două ori mai mare față de cel pus în libertate la loc rece și ferit de lumină.

Concluzii

1. Deși mărimea particulelor salicilatului bazic de bismut nepulverizat se încadrează în limitele de mărime corespunzătoare preparării unei suspensii (20—100 microni), stabilitatea suspensiei este superioară după pulverizare și cernere.

2. Cel mai adecvat agent de suspensie după cum reiese din cercetările experimentale comparative este mucilagul de metilceluloză, care în concentrație de 30 g%, asigură atât stabilitatea suspensiei cât și redispersarea uniformă și rapidă a sedimentului.

3. Se recomandă păstrarea suspensiei la loc răcoros, ferit de lumină și prepararea unei cantități care se consumă în timp de 3—4 zile.

Sosit la redacție: 14 aprilie 1969.

Bibliografie

1. P. LEBEAU M., JANOT N.: *Traité de Pharmacie Chimique* 2, 159; 2. *Farmacopeea Română* 1893, Ed. III, 159; 3. *Farmacopeea Română* 1965, Ed. VIII, 136; 4. OBÁL FERENC: *Gyógyszertani jegyzet*, 1959; 5. *Produce farm. folosite în practica medicală* 1969, 379; 6. GRECU I., ENESCU L.: *Ghidul farmacistului practician* 1967, 404; 7. SCORȚOV: *Manual de farmacologie* 1951, 619; 8. GOODMAN L., GILMAN A.: *Bazele farmacologice ale terapiei* 1960, 625; 9. *Farmacopeea Română*, Ed. VIII. Supliment 1968, 120; 10. *Formulae Normales* Ed. V. Budapesta, 1968; 11. *Formular farmaceutic* 1968, 75; 12. *Formular terapeutic* 1958, 142; 13. SAVOPOL V. E.: *Practica farmaceutică* (1968), 2, 45; 14. STĂNESCU V.: *Farmacia* (1959), 6, 339; 15. KATONA, ÉLLŐ: *Acta Pharm. Hung.* (1962), 6, 270; 16. CZITTER B.: *Lucrare de diplomă I.M.F. Tîrgu Mureș*, 1968; 17. V. STĂNESCU: *Practica farmaceutică* (1968), 2, 35; 18. *Kommentar zum deutschen Arzneibuch* 1926, 331; 19. KORNHOFFER V.: *Rev. Med.* (1961), 1, 32; 20. SAVOPOL E.: *Farmacia* (1963), 149; 21. TRANDAFILOV: *Farmacia* (1964), 257; 22. IOACHIM C.: *Farmacia* (1966), 355; 23. SAVOPOL E.: *Farmacia* (1968), 675; 24. MAXIMESCU N.: *Farmacia* (1968), 737; 25. *Pharmacopeea Helvetica* Ed. V. 1953, 196; 26. *Pharmacopeea Hungarica* 1968, Ed. VI, 24; 27. *Soolman Manual of Pharmacology* (1953), 907; 28. BRINER F.: *Pharm. Acta Helvetica* (1961), 36, 548; 29. LÉNÁRT GYÖRGY: *Gyógyszeradagolás a gyermekkorban*, 1969; 30. Id. ISSEKUTZ B.: *Gyógyszertan és gyógyítás* (1957), 1, 452.