

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. dr. L. Ádám) și Disciplina de igiena alimentației (cond.: dr. C. Bedő, doctor în medicină) ale I.M.F. Tîrgu Mureș

CERCETĂRI BIOFARMACEUTICE ASUPRA RESORBȚIEI PERCUTANATE A VITAMINELOR D₂ ȘI D₃

dr. *Adriana Popovici*, *Viorica Ardeleanu*, dr. *C. Bedő*

Unele date clinice atestă posibilitatea resorbției prin piele a vitaminei D, ca urmare a rezultatelor bune obținute în încercările de tratament al rahitismului clinic și experimental. Sfera de investigație experimentală s-a lărgit, în urma constatării unor rezultate identice obținute în cercetări efectuate pe celule moarte umane și piele umană, paralel cu piele de iepure și șobolan (5, 10, 11).

* Lucrare comunicată la a VII Sesiune științifică a cadrelor didactice, I.M.F. Tîrgu Mureș, decembrie 1968.

Wardinska (15), într-un studiu efectuat pe șobolani, constată că absorbția percutanată a preparatelor hidrodispersate de vitamina D₃ din baze hidrofile atinge 50 % din absorbția din tractul digestiv, fiind identică cu cea a oleovitaminei D₃ din bazele grase. Potențarea absorbției percutanate, prin prezența simultană a unor emulgatori de tipul colesterolului sau lecitinei, este remarcată de Bekemeyer și String (2), cit și de Harry (11). Asimilarea mai bună a vitaminei D, cînd este administrată într-o formă relativ mai dispersată ca în preparatele naturale de origine animală, comparativ cu formele concentrate, este recunoscută de numeroși cercetători (10, 11, 14, 7).

Pe baza acestor date am urmărit pe șobolani posibilitățile de absorbție a vitaminei D oleosolubilă și hidrosolubilă, din baze de unguent cu structură de gel diferită.

Material și metodă

În acest studiu biofarmaceutic comparativ s-au utilizat următoarele tipuri de baze de unguent:

1. *Baza A*: lipogel cu colesterol 5 % (Cera alba 2 %, Adeps lanæ 20 %, Cholesterolum 5 %, Cetaceum 25 %, Paraffinum liquidum 28 %, Vaselinum 20 %).

2. *Baza B*: unguent emulsifiant A/U (Adeps lanæ 10 %, Alcoholum cetylicum 4 %, Aqua destillata 5 %, Vaselinum ad 100,00 g).

3. *Baza C*: polioxietilengol hidratat (Polyaethylenglycolum 4000, 30 %, Polyaethylenglycolum 400, 40 %, Polyaethylenglycolum 1540, 20 %, Span 40, 1 %, Aqua destillata 9 %).

4. *Baza D*: unguent hidrofil anionic (Alcoholum cetylicum 8 %, Na. laurylsulfuricum 0,50 %, Oleum cacao 6,50 %, Vaselinum 20 %, Aqua destillata ad 100,00 g).

5. *Baza E*: unguent hidrofil cu ceară emulgatoare (Alcoholum cetostearyllicum emulsificans F. R. VIII, 30 %, Paraffinum liquidum 20 %, Vaselinum 50 %, Aqua destillata 50,00 g).

În bazele A, B, D și E s-au încorporat 40 U.I. vitamina D₂ g unguent dintr-o soluție titrată uleioasă de vitamina D₂ pentru uz parenteral. Cu baza B s-a cercetat paralel și efectul vitaminei D₂ din produse animale naturale (Oleum jecoris F. R. VIII) adăugat în concentrație de 48 % g/g unguent, corespunzător unei concentrații de 40 U.I. g % unguent vitamina D₂, ținînd cont de existența unei cantități de 85 U.I. g. vitamina D₂ în uleiul de pește (9, 17). În baza C s-a introdus vitamina D₃ hidrosolubilă, provenită din soluții pentru uz parenteral, în concentrație de 40 U.I. g unguent.

Aprecierea resorbției vitaminei D s-a făcut prin testare biologică, utilizînd metoda curativă oficializată de unele farmacopei (16, 18) și folosită de mai mulți autori (1, 2, 3, 8, 12, 15). Criteriul de apreciere a gradului de absorbție a vitaminei D, din diferite baze de unguent, a fost capacitatea unguentului de a favoriza mineralizarea oaselor rahitice de șobolani supuși unei diete rahitogene.

Urmărirea intensității acestui efect s-a realizat prin:

1. — metoda radiologică*

2. — determinarea comparativă a repartiției calciului în membrele posteroare ale șobolanilor.

1. În studiul experimental am utilizat 150 de șobolani albi, în vîrstă de 3 săptămîni, cu greutatea corporală cuprinsă între 30—50 g, care au fost re-

* Pentru radiografiile executate, mulțumim tov. dr. A. Kertész de la Disciplina de radiologie a I.M.F. Tirgu Mureș.

partizați în 6 loturi de câte 25 de animale, expuse la întuneric, pentru a exclude posibilitățile de biogeneză a vitaminei D. Șobolanii au fost supuși unei diete rahitogene (1, 12, 16, 18) timp de 21 de zile, pînă la instalarea unui rahitism experimental, confirmat radiologic. Animalele au fost depilate prin radere, pe partea dorsală, pe o suprafață de 2×2 cm. Fiecare grup a servit ca martor pentru aprecierea modificărilor ulterioare. La 24 de ore după depilare s-a aplicat câte 0,10 g unguent, conținînd 4 U.I. vitamină D_2 sau D_3 , prin masare timp de 10 minute a suprafeței cutanate. Aplicarea unguentului s-a efectuat la interval de 48 de ore, timp de 20 de zile, animalele primind la sfîrșitul tratamentului o cantitate totală de 40 U.I. vitamină D, din cele 5 baze de unguent. După tratamentul vitaminic s-au constatat radiologic modificările provocate, prin aprecierea distanței cartilajului de conjugare, exprimat în mm (vezi P), dintre extremitatea distală a osificării femurale și extremitatea proximală a osificării diafizare a tibiei, la fiecare lot de animale tratat cu unguentul respectiv, comparativ cu situația existentă înainte de tratamentul percutan cu vitamina D_3 (vezi K). Evaluarea cantitativă a rezultatelor s-a făcut cu testul Student. Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 1.

2. După sacrificarea animalelor de experiență s-au degresat tibia și femurul șobolanilor, prin extracții repetate cu benzină, iar după uscarea în excicator au fost pulverizate și din nou uscate pînă la greutatea constantă. Cantitatea de calciu a fost determinată analitic prin dozare complexonometrică cu complexon III, în prezența murexidului ca indicator, după prealabila calcinare a pulberii de oase (600°C), (4, 13).

Repartiția procentuală a calciului în oasele șobolanilor rahitici, care au fost tratați cu unguente conținînd vitamina D, comparativ cu animalele normale martor se poate urmări din tabelul nr. 2.

Discuția rezultatelor

Fără a contesta posibilitatea evidentă a pasajului transcutan a calciferolului și colecalciferolului, efectul antirahitic se produce diferențiat ca intensitate. Astfel, rezultatele obținute (tabelul nr. 1) arată că o absorbție semnificativă ($q < 0,01$, $n = 25$, $P_1 = 4,89$) a vitaminei D_2 în soluție uleioasă se obține din lipogelul cu colesterol 5 % și una mai redusă din unguentul hidrofil anionic, ($P_1 = 3,00$) cit și din unguentul pe bază de ceară emulgatoare.

Unguentul cetilic hidratat 5 % (baza B) dă rezultate mai slabe comparativ cu lipogelul cu colesterol, dar aproape egale ca intensitate prin utilizarea oleovitaminei D_3 , paralel cu produse animale naturale, ca uleiul de pește (Ol. jecoris). Probabil complexul vitaminic (Vitamina A, D_2 și acizi grași nesaturați) din uleiul de pește potențează efectul antirahitic.

Absorbția vitaminei D_3 hidrosolubilă din baze nelipidice, ca polioxietilengelurile, este de asemenea foarte bună ($P_1 = 3,60$). Aceste observații sînt în concordanță cu părerea lui Harry (11) și a altor autori (2, 15) că adaosul de colesterol ca emulgator mărește absorbția prin piele.

Wardinska (15) constată efectul favorabil al bazelor grase asupra absorbției vitaminei D_2 , ceea ce nu s-a înregistrat la unguentul cetilic experimentat de noi.

Repartiția procentuală a calciului, cercetată din oasele șobolanilor carențați (tabelul nr. 2) și tratați percutan cu unguentele menționate, arată valori apropiate de cele ale martorilor întreținuți cu o dietă normală sintetică, în funcție de gradul de corectare al rahitismului experimental provocat de către bazele conținînd vitamina D întrebuințate.

Datorită perioadei scurte de tratament valorile medii ale calciului din oase nu denotă o corectare totală a rahitismului provocat, necesitînd pentru aceasta o prelungire a tratamentului.

Tabelul nr. 1

Efectul antirahitic al vitaminelor D₂ și D₃ obținut după administrarea percutană la șobolani

Nr. cr.	Baza de unguent utilizată	Preparatul cu vit. D utilizat	Nr. animalelor de exp.	Lățimea cartilajului în mm		Diferența minimă stabilită P ₁	t _c	p %	G. L.	t _t
				K	P					
1	Lipogel cu colesterol 5%	Oleovitamina D ₂	25	6,54±0,39	1,65±0,21 q < 0,01	4,89	55,06	99	48	2,68
2	Unguent cetilic (F. Helv. V.) Hidratat 5%	Oleovitamina D ₂	25	3,75±0,34	0,61±0,16 q < 0,01	3,14	41,75	99	48	2,68
3	Unguent cetilic (F. Helv. V.) Hidratat 5%	Oleum Jecoris	25	3,68±0,19	0,50±0,11 q < 0,01	3,36	73,68	99	48	2,68
4	Polioxielengel Hidratat 9%	Vitamina D ₃ hidrosolubilă	25	4,20±0,10	0,60±0,16 q < 0,01	3,60	91,80	99	48	2,68
5	Unguent hidrofili anionic	Oleovitamina D ₂	25	4,54±0,48	1,54±0,16 q < 0,01	3,00	29,64	99	48	2,68
6	Unguent hidrofili cu ceară emulgatoare	Oleovitamina D ₂	25	3,68±0,20	0,50±0,11 q < 0,01	3,18	67,67	99	48	2,68

Legenda: K = lățimea cartilajului animalului rahitic,

P = lățimea cartilajului animalului după tratament cu unguente cu vitamine D

P₁ = K - P t_c = t calculat, p = probabilitate, G.L. = grade de libertate,

t_t = t tabelă.

Tabelul nr. 2

Repartiția procentuală a Ca²⁺ în oasele șobolanilor tratați cu unguente cu calciferol și colecalciferol

Nr. crt.	Natura bazei de unguent	Natura vitaminei D utilizată	% +±SD substanță uscată
1	Lipogel	Vitamina D ₂ uleioasă	15,00
2	Unguent emulsifiant A/U	Vitamina D ₂ uleioasă	3,83
3	Unguent emulsifiant A/U	Oleum jecoris	10,43
4	Polioxietilengel	Vitamina D ₃ hidrosolubilă	21,00
5	Unguent hidrofil anionic	Vitamina D ₂ uleioasă	13,43
6	Unguent hidrofil cu ceară emulgatoare	Vitamina D ₂ uleioasă	14,85
7	Martori	—	18,62

n = 25 (nr. de animale)

Concluzii

1. Absorbția percutanată a vitaminei D₂ sub formă uleioasă este foarte bună din lipogeluri cu colesterol.

2. Pentru tratamentul percutan cu vitamina D₃ hidrodispersată, se recomandă includerea în baze hidrofile de tipul polioxietilenglicolilor.

3. Uleiul de pește se dovedește foarte util în forme farmaceutice semi-solide datorită complexului vitaminic.

4. Absorbția oleovitaminei D₂ din unguentul cetilic este mai puțin intensă comparativ cu bazele cu lipogeluri.

5. Resorbția oleovitaminei D₂ din baze hidrofile este limitată.

6. Repartiția procentuală a calciului în oasele animalelor carentate și apoi tratate percutan, reflectă o revenire la valori apropiate de cele fiziologice ceea ce indică necesitatea prelungirii tratamentului pentru obținerea unui efect curativ.

Sosit la redacție: 10 mai 1971.

Bibliografie

- BEDÓ C.: Rev. Med. (1959), 3, 315; 2. BEKEMEYER H., STRING H.: Pharmazie (1964), 6, 608; 3. BÄHRECKE B., GEBAUER H.: Pharmazie (1957), 9, 592; 4. CIOCĂNELEA V., BUGNARIU O., FILIPAȘ V.: Farmacia (1966), 14, 8, 489; 5. CHIOSA L., NEUMAN N.: Vitamine și antivitamine, Ed. Med., București, 1955; 6. DEGOS R.: Dermatologie, Ed. Flammarion, Paris, 1964; 7. DUNCAN G. GARFIELD: Bolile metabolismului, I și II, Ed. Med., București, 1966; 8. GEBAUER H., ACKERMANN H., TSCHAPKE H.: Pharmazie (1957), 12, 265; 9. GOINA T., CONSTANTINESCU E., CIULEI I., RĂCZ G., GRIGORESCU E., PETCU P.: Farmacog-

nozie, Ed. Didact. și pedagogică, București, 1967, 207; 10. GOODMAN L. S., GILMAN A.: Bazele farmacologice ale teraputicii medicale, Ed. Med., București, 1960; 11. HARRY R. G.: The Principles and Practice of Modern Cosmetics. I. Ed. Leonard Hill, London, 1963; 12. KOVÁCH A.: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei. III. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957; 13. LITEANU C.: Chimie analitică cantitativă, Ed. Didact. și pedagogică, București, 1969; 14. POPOVICI ADRIANA: Contribuții la studiul unor noi formule de unguente de penetrație și de resorbție cu hormoni și vitamine. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969; 15. WARDYNSKA H.: Diss. Pharm. et Pharmacol (1968), 20, 1, 119; 16. * * * Deutsches Arzneibuch, Ed. 1—4, Akademie Verlag, Berlin, Ed. VII, 1966; 17. * * * Farmacopeea Română, Ed. VIII, Ed. Med., București, 1965; 18. * * * Österreichisches Arzneibuch, Ed. IX, Wien, 1960.
