

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. dr. L. Ádám doctor-farmacist)  
a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

## STABILITATEA VITAMINELOR A ŞI D ÎN SOLUŢII

dr. Adriana Popovici, Maria Rogoşcă

Influenţa solventilor polari sau nepolari asupra integrităţii structurale a vitaminelor A şi D, în soluţii destinate uzului intern sau extern, constituie obiectul a numeroase preocupări în literatură (20, 24, 25, 26, 27, 29, 32, 33, 35, 42). Dintre solventii polari, se apreciază că propilen-

---

\* Lucrare comunicată la Ses. şt. a cadrelor didactice I.M.F. Tîrgu-Mure, 5 I 1974.

glicolul, glicerolul, alcoolul etilic absolut, soluțiile diluate de zaharoză în amestec cu diferiți glicoli, conferă o bună stabilitate vitaminei A (10, 11, 27, 28), în timp ce soluțiile concentrate de zaharoză (50%) și etanolul au efect negativ (9).

Vitamina A hidrodispersată, datorită includerii în miceliile coloidale ale agentului tensioactiv, conferă o protecție suplimentară, comparativ cu oleovitamina A (6, 8, 13, 18, 22, 23, 32, 36). Dintre solvenții nepolari, sînt preferate uleiurile naturale vegetale lipsite de peroxizi și oleatul de etil (1, 13, 27, 45). Prezența stabilizanților este considerată eficientă în toate tipurile de solvenți (4, 5, 6, 15, 24, 34, 38, 41, 43, 44).

Vitamina D în soluții uleioase, comparativ, cu sistemele emulsionate, are o stabilitate mai bună (17, 19), ca și preparatele naturale cu conținut de vitamină D, în prezența unor stabilizanți adecvați (6, 14, 31, 40). Stabilitatea relativ bună a vitaminei A și D în medii semisolide hidrofile, semnalată de noi în alte cercetări (38, 39), ne-a sugerat cercetarea posibilității menținerii acestor vitamine în soluții, în funcție de forma oleofilă sau hidrofilă a vitaminei și de natura polară sau apolară a solvențului.

### Material și metodă

S-a urmărit:

A) *Stabilitatea chimică* a vitaminei A și D în următorii 9 solvenți nestabilizați: P.E.G. 200, P.E.G. 400, amestec de P.E.G. 400—4.000 — apă distilată: 70:10:20, propilenglicol, glicerol, miristat de izopropil, ulei de floarea soarelui (I. A. = 3), soluție de sorbitol 70%, amestec de P.E.G. 400 — propilenglicol: 50:50.

B) *Degradarea vitaminelor în raport cu forma vitaminei*. S-au utilizat:

- a) vitamină A uleioasă, provenită din fiole;
- b) vitamină A hidrosolubilizată (fiole);
- c) vitamină A liofilizată (obținută prin liofilizarea soluției b);
- d) criptovit A (pulbere de vitamină A utilizată la prepararea drajeurilor, conținând 150.000 U.I. g).

Cele 4 varietăți de vitamină A s-au inclus în cei 9 solvenți menționați.

Vitamina D s-a utilizat sub 2 forme:

- a) vitamina D: uleioasă, provenită din fiole;
- b) vitamina D: hidrosolubilă (cholecalciferol injectabil), liofilizată.

Cele două varietăți de vitamină D s-au inclus în primii 6 solvenți menționați. Soluțiile nestabilizate au fost păstrate în sticle brune, pline, la temperatura de 25° C. Scăderea conținutului în vitamine s-a apreciat după gradul de conservare, prin metodele descrise anterior (3, 7, 12, 16, 21, 36). Rezultatele sînt redată în figura nr. 1 și 2.

### Discuția rezultatelor

Din rezultatele obținute, se observă că stabilitatea vitaminei A în soluții depinde de forma oleofilă sau hidrofilă a vitaminei și de afinitatea sa față de solventul asociat. După 4 luni de conservare, vitamina A uleioasă, rămîne în proporție de 98,25—92% în glicerol, miristat de izopropil și amestec de 50% propilenglicol — P.E.G. 400. Degradarea pînă la 11% se constată în ulei de floarea soarelui și pînă la 24% în propilenglicol.

Vitamina A hidrosolubilă, contrar datelor din literatură, suferă de gradări mai intense decât vitamina A uleioasă. Numai în propilenglicol și sistemul: P.E.G. 400 — P.E.G. 4000 — apă distilată: 70 : 10 : 20 se observă scăderi de 10—16%, în timp ce în ceilalți solvenți pierderile sînt situate între 77—81%. Liofilizarea soluției hidrodispersate de palmitat de axeroftol mărește rezistența la conservare. Pulberea de vitamină A (preparatul d) nu este adecvată pentru includerea în forme lichide (fig. nr. 1).

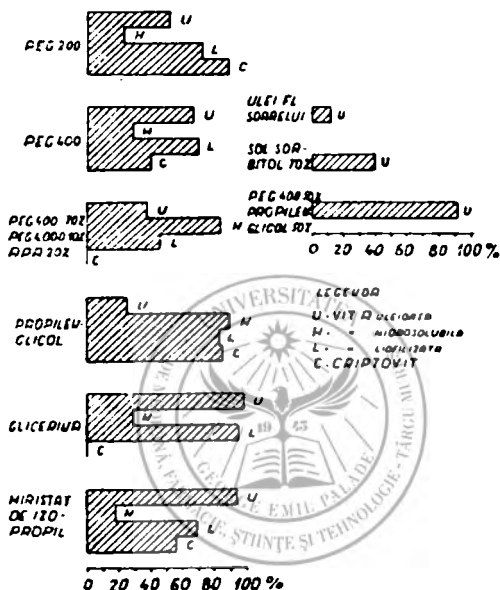


Fig. nr. 1: Influența solvenților polari și nepolari asupra stabilității vitaminei A în soluții

Din aceste observații se poate aprecia că, dintre cele 4 varietăți de vitamină A, cea mai stabilă s-a dovedit preparatul liofilizat. Uleiul de floarea soarelui nu este adecvat, producând degradări pînă la 88%. Asocierea vitaminei A cu polietilenglicoli lichizi, singuri sau în amestec, se va face cu prudență, ținînd cont de impuritățile peroxidice existente în P.E.G. Se observă că în amestecurile monofazice, degradarea crește proporțional cu greutatea moleculară a polimerului, fiind maximă în sisteme polifazice. Adăosul unor glicoli, ameliorează calitativ sistemul.

Conservarea vitaminei D în soluții, ridică mari dificultăți. Din fig. nr. 2 se observă că atît oleovitamină D, cît și preparatul liofilizat suferă degradări mari în sistemele nestabilizate studiate.

Vitamina D: uleioasă se inactivează total după 4 luni în soluție de P.E.G. 400, amestecuri de P.E.G., glicerol și în soluția de sorbitol 70%. Este preferabil să se asocieze vitamina D cu vehicule nepolare (ulei de floarea soarelui, miristat de izopropil), în care degradarea este mai redusă.

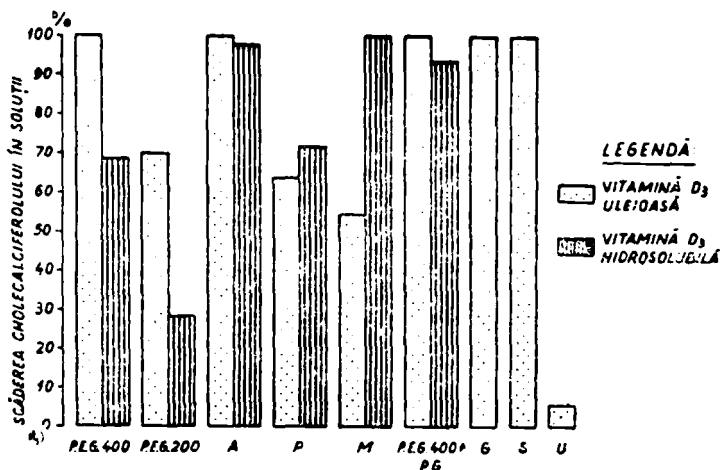


Fig. nr. 2: Scăderea conținutului în vitamina D din soluții în funcție de solventul utilizat și natura vitaminei. A = amestec de P.E.G. 400 — 4000 — apă distilată 70:10:20; P = propilenglicol; G = glicerol; M = miristat de izopropil; U = ulei de floarea soarelui; S = soluție de sorbitol 70%

Cholecalciferolul (preparatul b), după 4 luni de conservare, suferă o pierdere de 28% în P.E.G. 200, de 69% în P.E.G. 400 și de 71% în propilenglicol. În ceilalți solvenți, se degradează complet.

Aceste alterări constatate de noi și în sisteme semisolide (37), atrag atenția asupra ineficienței preparatelor cu vitamină D și impun o selecție riguroasă a vehiculelor, stabilizanților, cit și naturii oleofile sau hidrofile a calciferolului.

### Concluzii

1. Vitamina A în soluții nestabilizate, conservată 4 luni, se degradează în măsură mai redusă cind e utilizată ca oleovitamină, comparativ cu forma hidrosolubilizată.
2. Vitamina A hidrosolubilă, liofilizată se conservă mai bine decît formele hidrodispersate, în solvenți adecvați.
3. Solvenții utili pentru includerea vitaminei A în soluții sînt: miristatul de izopropil, glicerolul și amestecul bifazic polar format din: propilenglicol, polietilenglicol 400 în părți egale.
4. Vitamina D este degradată intens în solvenți polari (70—100%). Oleovitamina D în soluții este preferabilă, hidrovitaminei. Se indică ca solvenți lichizi nepolari (miristat de izopropil, uleiuri grase).

Sosit la redacție: 16 septembrie 1975.

### Bibliografie

1. Alemany P., Pozo Del A.: Galenica Acta (1963), I, 1; 2. Awe W., Pohlmann R.: Pharm. Zentralhalle (1960), 99, 6, 275; 3. Beral H., Murea L., Russu C., Iacob A.: Farmacia (1961), 7, 403; 4. Brollo Dal F., Polasek

G., Rigamonti S.: Farmaco. Ed. Prat. (1958), XIII, 2, 615; 5. Brollo Dal F., Polasek G., Rigamonti S.: Farmaco. Ed. Prat. (1958), XI, 2; 6. Ciocănelea V., Rub-Saidac Aurelia, Popovici Adriana, Bugnariu O., Filipaş V.: Farmacia (1965), 9, 513; 7. Deviatnin V. A.: Vitaminele (traducere l. rusă), Moscova, 1948; 8. Chakravarty D., Sanyal S. N., Başe N., Basu R. K.: Indian Pharm. Manuf. (1965), 9, 8, 359; 9. Coles I., Thomas W.: Diss. Pharm. et Pharmacol. (1968), XX, 1, 898; 10. Djourno M.: Prod. et probl. pharm. (1967), 4, 153; 11. Fatterpekar M. S., Ramasarma G. B.: Indian J. Pharm. (1962), 24, 7, 159; 12. Fragner J.: Vitamine, Chemie und Biochemie, 1964; 13. Forlano A., Harris L.: J. Amer. Pharm. Ass. (1960), 49, 7, 457; 14. Fuchs L., Wichtl M.: Die Pharmazie (1956), 10, 624; 15. Galeka H.: Acta Pol. pharm. (1960), 6, 467; 16. Glick D.: Method of Biochemical Analysis, New York, 1958; 17. Gebauer H., Ackermann H., Tschapke H.: Die Pharmazie (1967), 12, 265; 18. Gherghinof R., Pilea V., Ionescu M., Păiuşan R.: Farmacia (1966), XIV, 2, 681; 19. Gstirner F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ed. Ferdinand, Enke, Stuttgart, 1960; 20. Gstirner F., Tata S.: Arch. Pharm. (1958), 28, 11/12, 191; 21. Hoppe Saylor: Handbuch der physiologisch und pathologisch chemischen Analyse, vol. 11. Ed. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1955; 22. Hüttenrauch R., Klotz L., Müller W.: Die Pharmazie (1964), 9, 606; 23. Hüttenrauch R., Klotz L.: Archiv der Pharmazie (1963), 29; 24. Kern C. I., Antoshkiw T.: Industr. Eng. Chem. Anal. (1950), 42, 709; 25. Klotz L., Hüttenrauch R., Müller W.: Die Pharmazie (1964), 9, 606; 26. Lehman H.: J. Am. Pharm. Ass. Ed. St. (1960), 6, 363; 27. Macek J. Th.: J. Amer. Pharm. (1960), 433; 28. Marmori M. G.: Farmaco. Ed. Prat. XVI, 6, 270; 29. Milch Gy. Tóth T., Borsai M.: Gyógyszerészeti (1964), 8, 9, 336; 30. Murea Larisa, Bercovici Mia: Congresul Naţ. Farmacie, 1958, Bucureşti, 203; 31. Nerlo H., Palak W.: Farmacia (1969), 8; 32. Osol A., Farrar G.: The Dispensatory of the United States of America 25-th Edition, Ed. J. B. Lippincott, Philadelphia—Montreal, 1955; 33. Pancrazio V. G., Vitali M., Marchese E.: Il Farmaco. Ed. prat. (1959), 417; 34. Pancrazio V. G., Vitali M., Marchese E.: Il Farmaco. Ed. prat. (1959), 14, 469; 35. Patel S. M., Kumita U. S., Radhakrishna Rao.: Journ. Ind. Research (1955), 14, 1; 36. Popovici Adriana: Contribuţii la studiul unor noi formule de penetraţie şi de resorbţie cu hormoni şi vitamine. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1969; 37. Popovici Adriana: Farmacia (1972), XX, 1, 49; 38. Popovici Adriana: Farmacia (1973), XXI, 2, 109; 39. Popovici Adriana, Maria Rogoşcă: Revista Medicală, (1975), 1, 24; 40. Richter J.: Die Pharmazie (1964), 19, 606; 41. Şabri M. I., Mohan Rao V K.: Indian J. Techn. (1966), 4, 6, 180; 42. Swarbrick J.: Journ. Pharm. Sci. (1965), 9, 1229; 43. Tadros B., Leupin K.: Pharm. Acta Helv. (1965), 40, 407; 44. Woodsak C., Fette, Seifen: Anstrichmittel (1951), 53, 73; 45. Zubcov Dumitra: Practica farmaceutică (1969), II, 3, 45.