

CONTRIBUȚII LA PROBLEMA ADMINISTRĂRII PERORALE A UREEI

Z. Hankó, M. Gáspár, J. Pap, Z. Csath

Acțiunea pe care o provoacă ureea administrată peroral nu se deosebește aproape de loc de efectul pe care îl are preparatul utilizat parenteral. Totuși grețurile și vomismentele care apar ca un efect secundar al gustului foarte amar îngreunează considerabil acest mod de administrare.

În legătură cu posibilitatea înlăturării gustului neplăcut și a efectelor secundare ale ureei nu am găsit date experimentale. Noi credem că aceste fenomene nu pot fi explicate exclusiv prin gustul amar al acestei substanțe. O dovadă în acest sens o constituie faptul că și ureea administrată sub forme de tablete sau praf provoacă grețuri și vărsături (1). După părerea noastră în producerea acestor efecte secundare au rol pe lângă gustul amar :

* Comunicare prezentată la ședința Secției de farmacie a S.S.M. Tg.-Mureș la 21. XII. 1961.

— produșii de descompunere care apar în primul rînd sub acțiunea ureazei, datorită proceselor biochimice care au loc în stomac (amoniu, clorura de amoniu, 2, 3);

— excitațiile care din cauza proprietăților osmotice particulare ale ureei se formează probabil datorită unui mecanism asemănător celui al excitațiilor provocate de soluțiile hipotonice (4). Din acest punct de vedere ureea are un comportament similar cu cel al apei distilate, despre care se știe că administrată peroral cauzează grețuri și vomismente.

Mascarea gustului ureei este o problemă complicată deoarece rezolvarea ei depinde nu numai de aspectele fiziologice ci și de structura chimică a substanței precum și de corelația existentă între gustul substanței și proprietățile ei fizico-chimice (5, 6, 12). Substanțele mucilaginoase ca de ex. mucilagiul de gumiarabică, peptina, pectina, mucilagiul de metil-celuloză împiedică difuziunea ureei. Anestezierea trecătoare a receptorilor gustativi mai ales cu ajutorul unor compuși care conțin structuri fenolice (ulei de anason, ulei de scorțîșoare sau porumbele) întîrzie apariția senzației de gust. Devierea gustului amar în alte direcții depinde de numeroși factori care nu pot fi prevăzuți. Dacă senzația cauzată de substanța aromatizantă dispăre mai repede, în acest caz gustul ulterior poate fi și mai amar tocmai din cauza contrastului. Tocmai de aceea este important să se determine timpul de apariție și dispariție al senzației cauzat atît de substanța aromatizată cît și de cea aromatizantă. Acestea depind de solubilitatea și de viteza de difuziune a substanțelor respective.

Substanțele cu gust aromatic amărui imprimă acest gust substanței aromatizate, ca de pildă sucul de portocale sau de grape-îrîut. În același fel se comportă și substanțele aromatice amărui prăjite de ex. cacaoa și caramelul (10).

La prepararea uleiului peroral fără efecte secundare am fost călăuziți pe lingă criteriile expuse mai sus de următoarele principii:

— inhibarea activității enzimice a ureazei, pe care am realizat-o adăugînd preparatului tanin. Acesta precipită ureaza sub forma tanatului proteic, astfel că apariția, formarea produșilor de descompunere ai ureei poate fi diminuată;

— suprimarea efectelor secundare apărute ca urmare a devierii relațiilor osmotice. Pentru a obține acest lucru am dizolvat ureea în sirop concentrat, fapt care asigură absorbția ureei din mediul hipertonic al conținutului gastric;

— intensificarea stabilității preparatului prin adăugarea de manitol, care contracarează în același timp constipația cauzată de tanin;

— mascarea gustului neplăcut. Cercetările noastre în acest sens au fost efectuate pe oameni, aplicînd metoda lui *N. N. Wright* și *N. A. Purdum* (7,8) prin probă organoleptică. Din probele de examinare am luat lichid cu aceeași temperatură și în aceeași cantitate de 5 ml, pe care l-am ținut în gură, amestecîndu-l pe întreaga suprafață a limbii timp de 30 de secunde, și pe urmă l-am expectorat. Înainte de gustare s-a făcut clătirea gurii cu apă distilată.

Mai întîi am determinat pragul de excitație al gustului neplăcut al ureei, cu alte cuvinte diluția la care 50% din oameni mai simt încă gustul neplăcut al substanței. Această concentrație a fost stabilită la 1:100 spre deosebire de brucină, unde diluția este de 1:5.800.000 și de sulfatul de chinină la care este de 1:2.000.000. Aceste două din urmă au fost examinate de asemenea organoleptic, constatîndu-se că valorile obținute concordă cu cele relatate în literatură, excluzînd astfel erorile care derivă din sensibilitatea gustativă variată ce se întîlnește la mulți oameni.

După aceea am dizolvat în siropul aromatizant, la o concentrație recomandată în literatură, uree în proporție de aproximativ 30%, analizînd gustul apărut respectiv caracterul aromatizării fără să li studiat gradul de mascare. Astfel am experimentat capacitatea de aromatizare a Sir. simplex (F. R. VII), Sir. aurantii cort. (F. R. VII), Sir. citri (F. R. VII), Limonada fosforici (F. R. VI), Sir. cacao (USP XV), Sir. grape-îrîut (*N. H. Franke, J. I. Burge*, 9), Sir. anisi (*E. Belcot*, 11) precum și capacitatea de mascare a Sir. pruni spinosae și Sir. caramel (prescripție personală).

Rezultatele experiențelor noastre sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Sirop aromatizant	Senzația de gust	Gust ulterior	Capacitatea de mascare
Sirop simplex	dulce-grețos	amar	suficient de bună
Sirop citri	acrișor, amarui	amar	insuficientă
Limonada phosphor	acrișor, astringent	amar	insuficientă
Sirop anisi	grețos	amarui	bună
Sirop auranti cort	dulce, iute	amar	bună
Sirop graip-fruit	dulce, amarui	amar	bună
Sirop cacao	amar, înțepător	amar	insuficientă
Sirop pruni spinosae	dulceag, plăcut	astringent	bună
Sirop caramel	amarui, plăcut	nu are gust ulterior bun	bună

În cadrul unor alte examinări ne-am ocupat de timpul cînd apare senzația de gust, de punctul ei maxim, de dispariția sau de dezvoltarea gustului ulterior. Timpul schimbării senzațiilor a fost măsurat cu un cronometru. Astfel de experiențe am efectuat cu o soluție apoasă cu Syr. simplex conținînd 30% uree (F. R. VII), Syr. simplex + 0,5% taniņ, Sirop de glucoză (Amylum liquefactum, articol pus în consum de industria dulciurilor), Limonada phosphorici (F. R. VII), Syr. cacao (USP XV) și Syr. caramel. Proporția medie a rezultatelor cercetărilor noastre este trecută în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2.

Soluția	Timpul de apariție a gustului amar în secunde	Punctul maxim al gustului amar în secunde	Dispariția gustului amar în secunde
Uree 30%	3 2 2 4 3 2	22 15 35 30 20 25	5 3 4 3 4 6
Sirop de taniņ 0,5% + uree	3 3 2 3 3 4	50 60 55 45 50 60	4 3 4 3 3 4
Sirop glucoză + uree	1 1 1 2 1 1	amar neplăcut	7 6 8 7 7 10
Sirop simplu + uree	4 2 3 5 4 4	45 30 40 40 30 40	5 4 5 3 4 4
Lim. phosphorici + uree	de loc	gustul pe care îl lasă nu este amar	3 4 4 5 3 5
Sirop cacao + uree	5 5 3 10 4 7	nu se intensifică	lasă un gust amar
Sirop caramel + uree	aromatizează bine	plăcut, amarui	lasă gust

După cum rezultă din cele două tabele siropul de caramel și siropul de porumbele s-au dovedit a fi cele mai bune aromatizante. Siropul de porumbele mai eficient a fost modificat astfel :

1. Sirop de porumbele 50 g, sirop de lămîie 22,5 g.
2. Sirop de caramel 75,0 g, Acid taniņic 0,5 g.

În examinările ulterioare am utilizat sirop de caramel, sirop de porumbele conținînd lămîie și sirop de caramel cu taniņ. Pentru caracterizarea numerică a capacității de mascare a acestor substanțe am determinat în prezența unor concentrații progresive de uree și sirop, acea concentrație de uree la care organoleptic dispare gustul

neplăcut la 50% dintre oameni. La interpretarea rezultatelor a fost necesar să efectuăm calcule statistice, cu ajutorul unei formule asemănătoare celei recomandate de *Issekuts* pentru calcularea valorii lui DL_{50} .

Fiind vorba de acțiuni cantitative, și aici curba doză-efect prezintă o formă sigmoidă. O deosebire esențială constă în faptul că în cazul lui DL_{50} calculul s-a făcut în grame, iar în cazul aromatizărilor acest calcul s-a făcut în concentrații, deoarece de acestea depinde și senzația calității gustului.

$$DL_{50} = D_{im} \frac{\sum z \times d}{n} \quad \text{adică} \quad DH_{50} = Dh_m \frac{\sum z' \times d'}{n}$$

unde DL_{50} este concentrația dată a aromatizării, de la care gustul ureei dispare la 50% dintre oamenii examinați, iar DH_{50} este acea concentrație a principiului activ, al cărei gust substanța aromatizantă în concentrația dată este capabilă să-l mascheze la 50% dintre oameni.

D_{im} este cea mai mică concentrație a substanței aromatizante iar Dh_m cea mai mare concentrație a ureei, a căror aplicare a mascat complet gustul amar la toate persoanele (avînd efect în proporție de 100%).

z și z' reprezintă suma valorilor medii aritmetice ale cazurilor „eficace” observate în urma administrării dozelor „învecinate”.

d și d' reprezintă concentrația substanței aromatizante respectiv a principiului activ, de la care în cursul examinărilor s-a observat în permanență o creștere a concentrației în progresie aritmetică.

În sfîrșit n prezintă numărul grupelor a căror interpretare a fost făcută.

Dacă rezultatele calculelor statistice sînt reprezentate ca funcții ale concentrației aromatizantelor și ureei obținem următoarea curbă de concentrație a siropului.

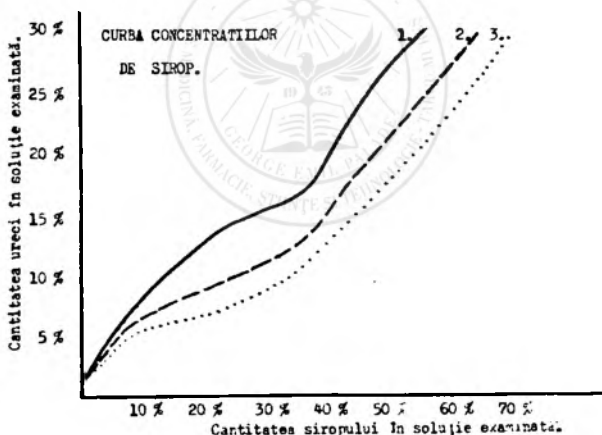


Fig. nr. 1. — 1. Sirop de caramel cu tînin. 2. Sirop pruni spinosae. 3. Sirop de caramel.

Începînd de la fiecare concentrație marcată de coordonatele care aparțin oricărui punct de sub curbă, gustul neplăcut dispare. În schimb la toate concentrațiile marcate de coordonatele, care aparțin oricărui punct din spațiul situat deasupra curbelor, gustul neplăcut poate fi simțit în fiecare caz.

Cu ajutorul curbei putem să caracterizăm numeric concentrația pe care dorim s-o obținem, raportată la capacitatea de mascare a ureei, folosind următoarea formulă:

$$I_k = X_2 - X_1$$

unde X_1 reprezintă pragul excitat al gustului neplăcut la ureei, iar X_2 concentrația ureei care aparține ordonatei concentrației siropului respectiv.

Pe baza calculelor și rezultatelor noastre experimentale, am preparat următorul medicament pe care l-am examinat în vitro și în vivo.

Compoziție : Uree 60 g
Manitol 6 g
Tanin 0.90 g
Sirop de caramel 180 g

(sau Saccharum tostum pulvis 75,6 g, Saccharum album 38,4 g Aqua destilata 66 g).

Cantitatea de tanin din compoziția preparatului este limitată, adică determinată de modificarea gustului neplăcut.

Preparare : ureea se dizolvă în sirop de caramel la temperatura camerei prin amestecare. În siropul de caramel s-a dizolvat în prealabil tanin și manitol. Proprietatea pe care o prezintă este aceea că are un gust caracteristic de caramel, fiind un sirop brun care lasă gust. Densitatea : 1,305—1,315. O lingură conține aproximativ 5 g uree.

Examinând gradul de descompunere după metoda V. Eckert (14) am constatat că preparatul poate fi păstrat cel puțin 3 luni.

Efectul siropurilor preparate în vederea examinării comparative a mascării gustului a fost studiat și pe bolnavi. Experimentarea preparatului nostru s-a bazat nu numai pe senzația subiectivă de gust a bolnavilor, ci și pe lipsa acțiunii de vomitare a medicamentului. Efectele secundare ale preparatelor studiate au prezentat diferențe și de la individ la individ. Astfel preparatul cu sirop de portocale a cauzat în cele mai multe cazuri greață, iar într-un caz vărsături. Un efect asemănător au avut și soluțiile preparate cu sirop de cacao și grape-fruit. În mai multe cazuri preparatele cu sirop acru au cauzat o greață pronunțată, dar am observat și cazuri când nu s-a constatat nici o acuză.

Preparatul cu sirop de porumbele nu a cauzat nici grețuri și nici vărsături dar unii bolnavi s-au plîns că au un gust neplăcut.

Soluțiile cu sirop de caramel nu au cauzat niciodată vărsături și grețuri. În ceea ce privește observațiile noastre în legătură cu gustul, ținând seama de influențabilitatea psihică a bolnavilor, notăm că aceștia au caracterizat preparatul ca avînd un gust plăcut, bun sau acceptabil, în funcție de modul în care a fost denumit medicamentul : pelin, suc de zahăr ars etc. fără denumirea siropului (siropurile se administrează nediluate, cu lingura).

Subliniem că începînd din ziua premergătoare administrării se vor înlătura din regimul alimentar leguminoasele și zarzavaturile (15) din cauza conținutului lor în urează. Dacă se administrează doze mai mari pot să apară uneori simptomele uremiei (prurit, exanteme, somnolență etc.). Aceste simptome dispar spontan fără să fie necesară suprimarea administrării.

Sosit la redacție : 9 aprilie 1962.

Bibliografie

1. JAVID, SETLAGE: J.A.M.A. (1956), 160, 943; 2. E. SORU: *Biochimie Medicală* (1959), 630; 3. STRAUB BRÜNO: *Biokémia* (1958), 73; 4. ȘT. BERCEANU, M. LILIȘ: *Probleme de actualitate în medicină* (1960), 75; 5. DENKER K., KAHILER O.: *Handbuch der Hals-, Nasen und Ohrenkrankheitenkunde* (1924), 1. 206; 6. BEST C. H., TAYLOR N. B.: *Bazele fiziologice ale practicii medicale* (1958), 1138; 7. ENTERHIN D. N., BECKER CH. H.: *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* (1954), 43, 693; 8. MÜNDEL K, BÜCHI I., SCHULTZ O.: *Galenisches Praktikum* (1959), 916; 9. FRANKE N. H., BURGE I. L.: *Amer. J. of Pharm.* (1961), 2, 63; 10. RAGETTLI I.: *Gyógyszerészet* (1961), 4, 127; 11. BELCOT E.: *Formularul preparatelor galenice* (1946); 12. ZATHURECZKY L., PERÉNYI: *Farmacia (Bratislava)*, (1955), 66; 13. ISSEKUTZ B.: *Gyógyszertan és gyógyítás* (1957), 1. 29; 14. ECKERT V.: *D.M.W.* (1961), 47, 2283; 15. *Formular terapeutic* (1956), 550.