

CERCETĂRI ASUPRA ACŢIUNII ANTIINFLAMATOARE ŞI CICATRIZANTE A UNOR BAZE DE UNGUENTE CU CLOROFILĂ ŞI AZULENE

Adriana Popovici, Mariana Lupşa

Rezultate clinice suficiente justifică întrebuinţarea terapeutică largă a preparatelor provenind de la *Matricaria chamomilla*, pentru obţinerea unei acţiuni antiflogistice, sedative, antialergice şi antispasmodice. *Boghs* şi *Meinhard* (cit. de 8) afirmă că aceste acţiuni s-ar datora unui produs de dimerizare provenit din proazulene, *Janku* (cit. de 8) le atribuie apigeninei, *Bayer* (1) colinei şi *Mayer* (cit. de 14), unei substanţe denumită *chamillina*. Ultimele cercetări efectuate cu radiosulfat de sodiu de către *Boistsselin* (cit. de 8) atribuie acţiunea antiflogistică *chamazulenului*, alături de întregul complex de principii active.

Clorofila în aplicaţii percutane stimulează geneza celulară şi manifestă o acţiune antisupurativă şi bacteriostatică prin inhibarea activităţii enzimelor glicolitice şi proteolitice şi a mecanismului oxido-reducător al respiraţiei bacteriene (5).

Preocuparea pentru găsirea unui vehicul adecvat acestor preparate este limitată (6, 17, 18).

Obiectivul acestei lucrări a fost urmărirea intensităţii efectului antiinflamator şi cicatrizant în funcţie de natura preparatelor cu azulene sau clorofilă, baza de unguent, stabilitate reologică şi conservabilitate.

Partea experimentală

Material şi metodă.

S-au utilizat următoarele produse şi baze de unguent:

1. Ulei volatil de muşeţel, conţinând 1.16% azulene, obţinut de noi prin distilarea drogului (*Flores chamomillae FR VIII*) prin metoda Clevenger. Conţinutul în azulen s-a determinat fotocolorimetric după procedeul Kaiser şi Stahl modificat (19, 21).
2. Extract fluid de muşeţel preparat conform F. R. VIII.
3. Preparat stabilizat de muşeţel obţinut prin liofilizarea unei soluţii extractive apoase 5%, preparate conform F. R. VIII.
4. Romazulan (F-ca Galenica Bucureşti).
5. Clorofila, întrebuinţată sub forma unei soluţii oleo-alcoolice.

Concentraţia acestor preparate în bazele de unguent, corespunde unui conţinut de 5% azulen şi 1% clorofilă, raportată la următoarele cantităţi:

Tabelul nr. 1.

Concentrația substanței active în bazele de unguent, în funcție de conținutul în azulene și clorofilă

Nr. crt.	Produsul cercetat	Cantit. coresp. la % g/g unguent	Cantitatea în azulen g/g % ₀₀ a preparatelor
1.	Ulei volatil de mușețel	5	0.116
2.	Romazulan	1	5.10
3.	Preparat liofilizat	10	3.00
4.	Extract fluid de mușețel	—	0.028
5.	Clorofilă	1	—

Cercetările s-au efectuat fără extract de mușețel datorită conținutului scăzut în azulene.

Preparatele cu azulene și clorofilă au fost incluse în 5 tipuri de baze de unguent: baze hidrofobe, silicongeluri, polioxietilengeluri, hidrogeluri și baze hidrofile, a căror compoziție e redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2.

Baze de unguent utilizate pentru cercetarea acțiunii antiinflamatoare și cicatrizante

Ingrediente	Azulene					Clorofila			
	Hidrogel	Baze emulsionante		Baza grasă (hidrofobă)	Baza cu PEG II	Silicongel	Baze emulsionante		Baza cu PEG I
		A/OII	O/AII				A/OI	O/AI	
Alc. cetylicum	—	—	30	—	5	10	—	17	4
Alc. cetylstearylic emuls.	—	—	—	—	—	—	36	—	—
Aqua destillata	83.4	10	—	—	—	—	—	36	—
Cera alba	—	2	3	—	—	—	—	—	—
Cholesterolum	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Glycerolum	5	—	—	—	—	—	—	15	—
Adeps lanae	—	5	10	20	—	—	—	—	—
Metylicellulosum	2.5	—	—	—	—	—	—	—	—
Nipaginum	0.10	—	—	—	—	—	—	—	—
Ol. paraffini	—	—	25	25	—	—	20	—	—
PEG 400	—	—	—	—	47.50	—	—	—	—
PEG 1540	—	—	—	—	—	—	—	—	36
PEG 4000	—	—	—	—	47.50	—	—	—	20
Prophylenglicolum	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Ol. silicon. 350 cSt.	—	—	—	—	—	30	—	—	—
Vaselinum	—	82	20	55	—	60	50	25	—
Tween 60	—	—	12	—	—	—	—	—	—
Tween 80	—	—	—	—	—	—	—	7	—

Pentru evidențierea acțiunii antiinflamatoare și cicatrizante s-a utilizat metoda inflamației experimentale cronice (3, 18) efectuată pe iepuri (greutate medie 1500 g) depilați chimic cu SBA în prealabil. Inflamația a fost produsă cu ajutorul semințelor de muștar negru aplicate sub formă de pastă în rondele de sticlă cu diametrul de 2,5 cm și menținută 30 minute. Pe suprafața inflamată obținută, s-au aplicat unguentele (1 g) timp de o oră, 3 zile consecutiv. Martorul — zona inflamată netratată — (M) cît și influența bazei de unguent ca atare (A) s-au urmărit pe același animal comparativ cu evoluția zonelor tratate cu unguente diferite după schema din fig. nr. 1 și 2.

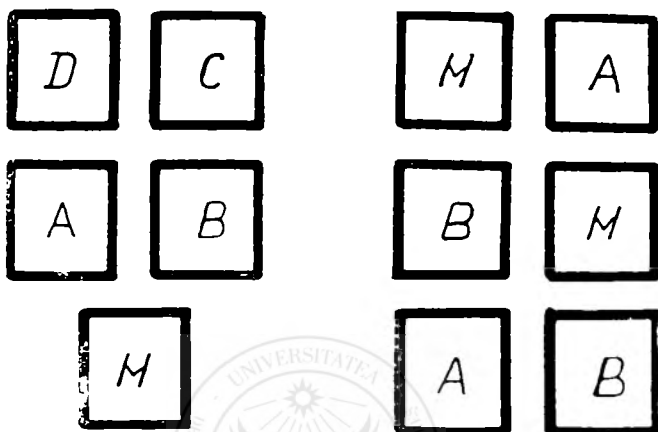


Fig. nr. 1. (pt. azulene)

M = netratat (martor)
 A = baza de unguent
 B = baza cu ulei volatil
 C = baza cu romazulan
 D = baza cu preparat liofilizat

Fig. nr. 2. (pt. clorofilă)

M = netratat (martor)
 A = baza de unguent
 B = baza cu clorofilă

Rezultatele interpretate după 5 zile de la începerea tratamentului sînt redată în tabelele nr. 3 și 4:

Tabelul nr. 3.

Efectul antiinflamator al bazelor de unguent conținînd preparate pe bază de azulene

Nr. crt.	Unguentul aplicat	M	A	B	C	D
1	Hidrogel cu metilceluloză 2.5 %	+	—	+++	++++	++++
2	Ung. hidrofîl U/A ₁₁	+	++	++	+++	+++
3	Ung. cu PEG ₁₁	+	++	+++	+++	++++
4	Ung. hidrofob	+	++	++++	++++	++++
5	Ung. cu ulei de siliconă	+	++	++++	++++	++++
6	Ung. hidrofîl A/Un	+	++	+++	+++	+++

Tabelul nr. 4.

Efectul cicatrizant al bazelor de unguent cu clorofilă 1%

Nr. crt.	Unguentul aplicat	M	A	B
1	Ung. hidrofîl A/U ₁	+	++	+++
2	Ung. cu PEG ₁	+	++	+++
3	Ung. hidrofîl U/A ₁	+	++	+++

Legenda: +++ = vindecat; ++ = crustă parțială; + = crustă; - = nevindecat; - = fără efect.

Pe baza rezultatelor pozitive obținute experimental cu unguentul pe bază de polietilenglicoli (1) și unguentul hidrofîl U/A₁ cu clorofilă 1%, s-a urmărit clinic efectul cicatrizant și antisupurativ al acestora asupra unor escare extinse și profunde, existente în regiunea sacrală, coapsă și picior la bolnavi din clinica neurologică Tîrgu Mureș. Rezultatele pozitive obținute sînt rediate parțial în fig. 3 și 4.

La bazele de unguent cu clorofilă și azulene s-a urmărit comportarea reologică la preparare și în timp. Consistența a fost determinată cu penetrometrul, iar capacitatea de întindere cu extensometru. Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 5 și fig. 5, 6.

Discuția rezultatelor

Dintre preparatele pe bază de azulene întrebuițate s-au obținut bune rezultate cu romazulan și preparat liofilizat, datorită prezenței unui complex de principii active comparativ cu uleiul volatil. Acțiunea antiinflamatoare și cicatrizantă este strîns legată de caracterul liofil sau hidrofîl al substanței și al bazei de unguent întrebuițată. Astfel, uleiul volatil de mușețel manifestă o acțiune favorabilă în baze hidrofobe și silicongeluri datorită caracterului său liofil. Aceste baze au manifestat o consistență și o conservare corespunzătoare în timp.

Romazulanul și preparatul liofilizat, avînd un caracter hidrofîl, au o acțiune mai exprimată în baze hidrofîle și hidrogeluri. Aceste baze însă se alterează ușor datorită mediului hidric și își modifică consistența în timp.

Atît experimental cît și clinic s-a constatat eficacitatea clorofilei dispersată molecular ca în bazele cu polietilenglicol, preferabile în tratamentul plăgilor supurative extinse și profunde și în baze hidrofîle (U/A) care s-au dovedit utile în tratamentul plăgilor nesupurative. Preparatele sînt bine tolerate, duc la suprimarea secrețiilor și durerilor, fără a avea acțiune iritantă asupra țesuturilor lezate de procesul inflamator sau distrofic, după cum rezultă din buletinul clinic.

Comportarea reologică a bazelor de unguent este influențată de prezența substanțelor încorporate. Asocierea uleiului volatil, romazulanului și preparatului liofilizat cu baze hidrofobe nu conduce la modificarea consistenței și capacității de întindere. În baze hidrofîle, hidrogeluri și polioxietilengeluri se constată o ușoară fluidificare manifestată prin creșterea cu aproximativ 2° a penetrației. Bazele cu polietilenglicoli își mențin nemedificate proprietățile reologice atît la preparare cît și în timp. Conservarea unguentelor s-a făcut în cutii de aminoplast, în frigider (-5°). Prezența uleiului volatil de mușețel influențează favorabil conservarea bazelor hidratate.

Concluzii

1. Romazulanul și preparatul liofilizat pe bază de azulene în proporție de 5% manifestă un efect antiinflamator convenabil cînd este asociat cu baze



Fig. nr. 3.: Situația plăgii înainte de tratament.



Fig. nr. 4.: Situația plăgii după un tratament de 2 luni.



Fig. nr. 5.: Urmărirea capacității de întindere a unguentelor cu azulene la preparare și în timp (în mm^2). 1. ulei volatil + baze hidrofobe; 2. ulei volatili + silicongeluri; 3. Romazulan + baze hidrofobe O/AII; 4. Romazulan + silicongeluri; 5. Romazulan + P.E.G.; 6. preparat liofilizat + hidrogeluri; 7. preparat liofilizat + baze hidrofobe; 8. preparat liofilizat + P.E.G.; — la preparare, — — — după 6 luni (1'—8').

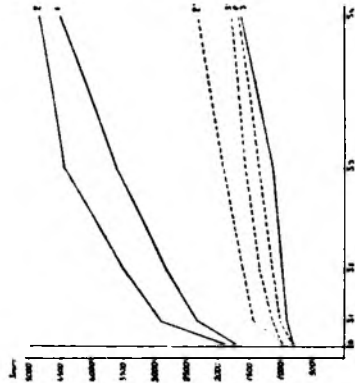


Fig. nr. 6.: Determinarea capacității de întindere a unguentelor cu clorofilă 1% la preparare și în timp. 1. clorofilă + bază emulsie A/O; 2. clorofilă + bază emulsie O/A; 3. clorofilă + P.E.G.; — la preparare — — — după 6 luni (1', 2', 3').

Tabelul nr. 5.
Penetrația unguentelor la 25° C mm 0,1 (10 sec.)

Nr. crt.	Princ. activ.	Unguent		Grad de penetrație		
				la preparare	după 3 luni	după 6 luni
1	A Z U L E N E	Ung. cu metilceluloză 2,5%	A	14.76×0.1	—	—
			B	14.20×0.1	12.60×0.1	7.04×0.1
			C	15.02×0.1	—	—
			D	16.10×0.1	—	—
2		Ung. emulsie A/U _{II}	A	14.64×0.1	15.66×0.1	16.24×0.1
			B	14.80×0.1	15.22×0.1	16.10×0.1
			C	14.92×0.1	14.36×0.1	15.80×0.1
			D	13.56×0.1	14.72×0.1	—
3		Ung. emulsie U/A _{II}	A	3.06×0.1	3.06×0.1	9.26×0.1
			B	6.98×0.1	5.25×0.1	10.62×0.1
			C	4.30×0.1	—	—
			D	5.60×0.1	—	—
4	Ung. hidrofob	A	13.86×0.1	14.01×0.1	12.36×0.1	
		B	15.08×0.1	15.68×0.1	13.84×0.1	
		C	14.28×0.1	14.80×0.1	13.86×0.1	
		D	13.64×0.1	14.60×0.1	13.64×0.1	
5	Ung. cu PEG _{II}	A	0.76×0.1	0.54×0.1	0.76×0.1	
		B	2.16×0.1	2.06×0.1	1.88×0.1	
		C	2.12×0.1	1.24×0.1	1.18×0.1	
		D	2.64×0.1	2.16×0.1	1.64×0.1	
6	Ung. cu ulei de siliconă	A	11.12×0.1	12.58×0.1	13.64×0.1	
		B	13.42×0.1	11.14×0.1	10.82×0.1	
		C	12.20×0.1	10.43×0.1	13.72×0.1	
		D	11.94×0.1	12.06×0.1	11.40×0.1	
7	CLOROFILĂ	Ung. emulsie A/U _I	A	9.06×0.1	9.08×0.1	11.08×0.1
			B	9.24×0.1	10.20×0.1	11.28×0.1
Ung. emulsie U/A _I		A	8.16×0.1	8.64×0.1	10.34×0.1	
		B	11.58×0.1	12.10×0.1	15.06×0.1	
9		Ung. cu PEG _I	A	9.64×0.1	7.94×0.1	10.84×0.1
			B	9.08×0.1	7.28×0.1	9.46×0.1

de unguent hidrofiele și hidrogeluri. Uleiul volatil de mușetel datorită caracterului hidrofob este eficace în silicongeluri și baze hidrofobe.

2. Atât experimental cât și clinic se constată că acțiunea cicatrizantă a clorofilei este potențată prin asocierea cu polioxietilengeluri și baze hidrofiele.

3. Comportarea reologică și conservarea unguentelor cercetate este influențată de natura substanței active.

Sosit la redacție: 16 decembrie 1968.

Bibliografie

1. BAYER J.: Acta Pharm. Hung. (1958), 164; 2. BENIGNI R., CAPRA C., CATTORINI P. E.: Plante medicinale vol. I. Ed. Juverni e Della Beffa, Milano 1962, 190; 3. BERGER T.: Handbuch der Drogenkunde. Band I. Ed. Wilhelm Maudrich, Wien 1949, 243; 4. BREINLICH J. SCHARNAGEL K.: Arzn. Forsch. (1968), 18, 4, 429; 5. COMĂNESCU P., SPECH G., COMĂNESCU B.: Viața Medicală (1958).

- 8, 723; 6. DAN O., MARINESCU A., ANDREESCU C., SOMMER L., PISLĂRASU N.: *Stomatologia* (1966), 13, 3, 203; 7. DEBELMAS J., BESSON PH., HERISSET A.: *Annales pharm. franc.* (1966), 24, 9—10, 587; 8. GEIB I., PANAITESCU GH.: *Tra-tamentul antiinflamator nespecific*. Ed. Med. București, 1965; 9. HARRY R. G.: *The principles and practice of modern cosmetics vol. I.*, Leonard Hill, Limited, London 1963; 10. JANCSÓ N.: *Journal Pharm. et Pharmacol.* (1961), 13, 677; 11. IURACEC A., IOACHIMESCU E., ZAMFIRESCU I.: *Farmacia* (1960), 8, 579; 12. IURACEC A.: *Die Pharmazie* (1960), 15, 500; 13. KELLER W.: *Die Pharmazie* (1955), 10, 4, 213; 14. LIGETI G.: *Gyógyszerészet* (1959), 9, 331; 15. POLICARD A.: *Les reactions inflammatoires et leur dynamique*, Masson et Cie. Paris, 1965; 16. POP S.: *Clujul Medical* (1962), 1, 72; 17. POP S., PETCU P., BAN I., KORY M.: *Antibiotice*, Iași, 1964, 4, 12; 18. RÁCZ-KOTILLA E., RÁCZ G., KOVALSZKY E.: *Rev. Med.* (1966), 4, 423; 19. RÁCZ-KOTILLA E.: *Farmacia* (1961), 9, 10, 669; 20. SOMMER L., PISLĂRASU, N., POPESCU S., BURLIBAȘA C.: *Farmacia* (1965), 13, 8, 471; 21. SPECH GH.: *Farmacia* (1962), 10, 3, 139; 22. STERN I., MILITIN R.: *Arzneimittel Forsch.* (1956), 8, 445; 23. TETENY P.: *Die Pharmazie* (1961), 16, 5, 273; 24. * * * *Farmacopeea Română*. Ed. VIII., Ed. Medicală București, 1965.
-