

STUDIUL TOLERANȚEI FIZIOLOGICE A PICĂTURILOR NAZALE VÍSCOASE

dr. Zamfira Csath-Stinzel, dr. Iolanda Geréd, dr. Éva Szánthó

Alegerea compozițiilor cu efecte optime în cazul preparatelor rino-
logice formează subiectul unor studii aprofundate în ultimii ani (1—11).

În lucrarea de față am căutat să definim calitatea unor vehicule pen-
tru picături nazale și a unor substanțe active, ținind seama de datele
fiziologice cele mai recente și luînd în considerare o singură condiție: res-
pectarea funcției ciliare a mucoasei pituitare. La ora actuală aceasta pare
să fie cel mai important criteriu în evaluarea preparatelor rinologice, de-
oarece se consideră că un epiteliu ciliat intact este un factor esențial de
profilaxie și de apărare față de numeroasele afecțiuni ale căilor respira-
torii superioare (1, 7, 10, 11). Menținerea acestei funcții ciliare este una
din condițiile de bază la care trebuie să corespundă preparatele destinate
aplicării pe mucoasa nazală.

Metodele de cercetare se referă în special la experiențele pe ani-
male, descrise de *Maduro* (16) pe iepuri vii, pe culturi de *Paramecium*
(1), pe cili prelevați de pe limba de broască (1), sau de pe vâlul palatin
de broască (12). După aprecierea lui *Galley* (1), primele două metode sînt
dificile datorită sensibilității iepurelui, respectiv a obținerii culturilor de
Paramecium, precum și în aprecierea rezultatelor. Epiteliul ciliat de
broască prezintă în schimb reacții care nu sînt comparabile, nefiînd sen-
sibili la variații de tonicitate.

Cercetările efectuate pe cili prelevați de pe mucoasa nazală umană
descrise de *Niklaus* (13), *Hahn* (14), *Wayer* (7), și *Szabon* (8), ridică anu-
mite rezerve avînd în vedere regenerarea încetată a epiteliului ciliat la om.

Material și metodă

În cercetările noastre am comparat efectul pe care îl exercită asupra
motilității ciliare, respectiv toleranța fiziologică la vehicule destinate pi-

căturilor nazale. Acestea au fost soluții apoase, izotonice: soluție de clorură de sodiu 0,9% și solvent pentru soluții oftalmice (F. R. VIII); precum și soluții viscoase realizate cu metilceluloză 0,5%, carboximetilceluloză sodică 0,25%, alcool polivinilic 8% și 3%, polivinilpirolidona 16% și 3,5%, alginat de sodiu 0,75%, dextran 20% și 3%.

În alegerea concentrațiilor agenților de viscozitate am ținut seama în prima serie de experiențe ca soluțiile să aibă viscozități apropiate (10—50 cp), concentrații utilizate în cadrul altei lucrări elaborate la disciplina noastră (15). Pe parcurs însă, observând că presiunea osmotică, coloidală a alcoolului polivinilic, polivinilpirolidonei și a dextranului în concentrațiile mai mari diferă mult de cea a metilcelulozei 0,5%, am preparat din acești trei hidrocoloizi soluții mai diluate (3%, 3,5% și 3%) cu presiuni coloid osmotice apropiate.

Soluțiile s-au preparat în mod aseptice cu adaus de 0,004 g% fenosept pentru conservare.

Am urmărit de asemenea acțiunea asupra motilității ciliare la două antibiotice: cloramfenicol 0,25% și sulfat de neomicină 1% încorporate în acești solvenți.

Metoda de lucru s-a bazat pe metoda *Gally* (1), folosind epiteliul ciliat al traheei izolate de cobai. În acest scop, se sacrifică fără anestezie animalul sănătos și se prelevează trahea, care se așează imediat în soluție fiziologică de clorură de sodiu 0,9%. La controlul soluțiilor de examinat, se îndepărtează soluția fiziologică de pe bucata de trahee prin tamponare ușoară pe hîrtie de filtru și se raclează ușor suprafața interioară a ei, prelevînd cilii care se plasează pe o lamă de microscop în două-trei picături de soluție de cercetat. Se acoperă cu o lamelă și se urmărește intensitatea și timpul mișcării cililor la o mărire de 200—400 X. Avînd în vedere că motilitatea ciliară s-a menținut în majoritatea cazurilor mai multe ore (în medie 2—4 ore), lichidul evaporat s-a completat prin picurare la marginea lamelei.

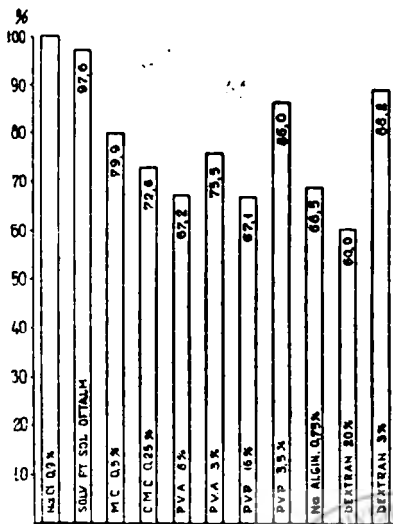
Toate soluțiile au avut temperatura de cca 20—22° C, deoarece după cercetările lui *Gally* (1), nu se observă diferență în comportarea cililor între 20° și 37°.

pH-ul soluțiilor a fost cuprins între 5—6, 6; antibioticele nu au influențat pH-ul în mod semnificativ.

Datele obținute reprezintă media a 3—4 serii de cercetări. Rezultatele s-au exprimat în procente, considerînd 100% timpul mișcării cililor în soluția fiziologică de clorură de sodiu, la care s-au raportat celelalte valori. La preparatele cu conținut de antibiotice, rezultatele s-au exprimat în minute, pentru a putea compara mai vizibil timpul motilității ciliare

Rezultate și discuții

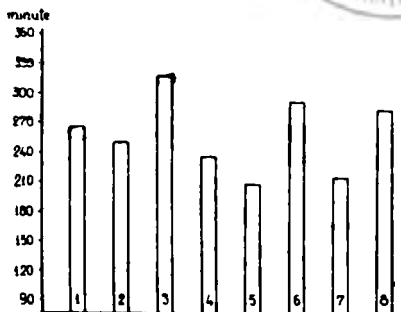
Comparînd efectul celor două soluții apoase izotonice, destinate dizolvării unor medicamente rinologice, precum și a solvenților viscoși asupra motilității ciliare, am obținut următoarele rezultate, prezentate în graficul nr. 1.



Graficul nr. 1: Motilitatea ciliară în solvenți pentru picături nazale

vehicule. Cu soluțiile concentrate de alcool polivinilic, polivinilpirolidonă și dextran, nu am continuat experiențele, deoarece acestea s-au dovedit necorespunzătoare.

Influența cloramfenicolului, încorporat în vehiculele mai sus amintite, asupra motilității ciliare este reprezentată în graficul nr. 2, unde timpul mișcării cililor este exprimat în minute.



Graficul nr. 2: Motilitatea ciliară în picături nazale cu cloramfenicol 0,25%. 1 = clorură de sodiu 0,9%; 2 = solvent pentru soluții oftalmice FR VIII; 3 = metilceluloză 0,5%; 4 = carboximetilceluloză sodică 0,75%; 5 = alcool polivinilic 3%; 6 = polivinilpirolidonă 3,5%; 7 = alginat de sodiu 0,75%; 8 = dextran 3%.

Din grafic se observă o scădere a timpului mișcării ciliare în soluțiile care conțin agenți de viscozitate, fiind mai accentuată la concentrații mai mari de alcool polivinilic, dextran și polivinilpirolidonă. Această influență negativă scade simțitor la concentrațiile mai mici (3⁰0, 3,5⁰0) ale lor.

În soluțiile viscoase am observat la început o mișcare mai lentă a cililor, care apoi se intensifică, devenind asemănătoare cu ritmul din soluțiile fără agenți de viscozitate. Fenomenul poate fi atribuit acțiunii de frinare temporară a intensității motilității ciliare, produsă de viscozitatea crescută a mediului.

În cadrul cercetării efectului antibioticelor asupra motilității ciliare, am controlat în prima serie de cercetări, acțiunea cloramfenicolului. În acest scop am preparat picături nazale cu cloramfenicol 0,25%, în opt vehicule. Cu soluțiile concentrate de alcool polivinilic, polivinilpirolidonă și dextran, nu am continuat experiențele, deoarece acestea s-au dovedit necorespunzătoare.

Din grafic se observă în primul rând, că picăturile nazale viscoase cu cloramfenicol nu influențează în mod negativ motilitatea ciliară. În acest sens pledează probele cu metilceluloză, polivinilpirolidonă și dextran, în care mișcarea cililor s-a menținut un timp mai îndelungat decât chiar în soluțiile izotonice apoase. Cele mai slabe rezultate s-au obținut în prezența alcoolului polivinilic și a alginatului de sodiu. Dealtfel acești doi solvenți pentru picături nazale au fost mai greu tolerați și ca atare.

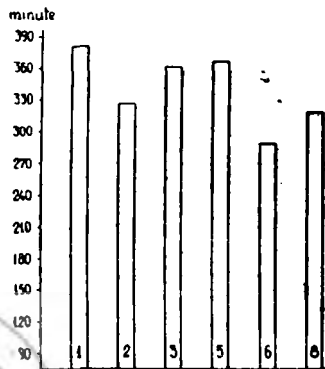
De asemenea se observă efectul optim a metilcelulozei în cazul cloramfenicolului administrat în picături nazale.

Al doilea antibiotică cercetat a fost neomicina sulfurică. Antibioticul s-a încorporat în concentrația uzuală de 1% în șase vehicule. Carboximetilceluloza sodică și alginatul de sodiu fiind incompatibile cu sulfatul de neomicină, au fost abandonate.

Acțiunea neomicinei asupra motilității ciliare, este reprezentată în graficul nr. 3.

Din grafic reiese că nici neomicina nu are o influență negativă asupra mișcării ciliare, în unele cazuri dînd rezultate mai bune decît vehiculul ca atare. Astfel, încorporat în soluție izotonică de clorură de sodiu, în prezența metilcelulozei precum și a alcoolului polivinilic, durata mișcării cililor atinge valori în jur de 5—6 ore. Chiar și cel mai slab rezultat (în prezența polivinilpirolidoniei) atinge valori peste patru ore. Valorile mai ridicate, respectiv timpul prelungit al motilității ciliare reflectă influența de activare a sulfatului de neomicină, fiind bine tolerat de mucoasa nazală, fapt confirmat și de cercetările lui Buri (6).

Dealfel, comparînd timpul motilității ciliare în prezența celor două antibiotice se observă din cele două grafice, că timpul motilității ciliare a fost considerabil mîrit în prezența sulfatului de neomicină, față de cloramfenicol. De asemenea am observat diferența în intensitatea mișcării ciliare, ea fiind mai accentuată în prezența neomicinei.



Graficul nr. 3: Motilitatea ciliară în picături nazale cu neomicină 1%. 1 = clorură de sodiu 0.9%; 2 = solvent pentru soluții oftalmice FR VIII; 3 = metilceluloză 0.5%; 5 = alcool polivinilic 3%; 6 = polivinilpirolidonă 3.5%; 8 = dextran 3%.

Concluzii

Am cercetat toleranța fiziologică a unor vehicule apoase-vîscoase, în comparație cu soluții izotonice apoase, constatînd că soluțiile vîscoase nu influențează în mod semnificativ motilitatea ciliară, deci sînt bine tolerate.

Studiînd efectul cloramfenicolului și a neomicinei în aceste vehicule pentru picături nazale, am observat că ele sînt bine tolerate, atît în soluții izotonice apoase, cît și vîscoase. Neomicina produce chiar o activare a ritmului și timpului mișcării ciliare.

Viscozitatea vehicolului picăturilor nazale nu poate fi singurul criteriu în întocmirea formulei de preparare, ci trebuie avute în vedere și proprietățile osmotice ale soluției, deoarece la unele substanțe (PVA, PVP, dextran) concentrațiile mai mari au produs o inhibare a motilității ciliare.*

Sosit la redacție: 23 octombrie 1976.

* Mulțumim pe această cale, colectivului Disciplinei de histologie, pentru ajutorul acordat în efectuarea cercetărilor

Bibliografie

1. *Gallay C.*: Pharm. Acta Helv. (1960), 35, 7, 358; 2. *Grumbach P. E., Kapetanidis I., Mirimanoff A., Paley A.*: Pharm. Acta Helv. (1965), 40, 7, 432; 3. *Grumbach P. E., Kapetanidis I., Mirimanoff A.*: Schweiz. Med. Wschr. (1966), 96, 11, 358; 4. *Etter J. C., Grumbach P. E., Mirimanoff A., Paley A., Savary M.*: Schweiz. Med. Wschr. (1964), 94, 1531; 5. *Mirimanoff A., Paley A.* Pharm. Acta Helv. (1966), 41, 1, 25; 6. *Buri P.*: Pharm. Acta Helv. (1966), 41, 2, 88; 7. *Wayer M., Stepper M., Kedvessy G., Szabon J.*: Gyógyszerészet (1966), 10, 1, 14; 8. *Szabon J., Kedvessy G., Stepper M., Wayer M.*: Arzneimitt. Forsch. (1970), 20, 8, 1088; 9. *Mayersohn D., Mureșanu V., Siminovic M., Popa D.*: Ann. Oto-Laryng. (1957), 74, 652; 10. *Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu R., Beaca M.*: Pract. Farm. (1974), 1, 19; 11. *Berendes J., Link R., Zöllner P.*: Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Band. I; 12. *Kovács A.*: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei, Vol. III. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957; 13. *Niklaus R. S.*: Méd. et Hyg. (1959), 435, 375; 14. *Hahn N.*: Arzneimitt. Forsch. (1962), 12, 10, 975; 15. *Ádám L., Giurgiu M., Domokos L., Lőrincz L.*: Contribuții la studiul colirelor viscoase cu antibiotice. Sesiunea științifică de comunicări a Centrului de cercetări medicale Tîrgu-Mureș, 4 aprilie 1974; 16. *Maduro*: cit. 1.