

DETERMINAREA ACȚIUNII CICATRIZANTE A AMIDELOR ACIZILOR GRAȘI DIN ULEIUL DE AMYGDALUS COMMUNIS VAR. DULCIS

DANA MIHELE*, DIANA DĂRMĂNESCU**, SIMONA ROXANA GEORGESCU*

București

Rezumat

Amidele acizilor grași nesaturați sau polinesaturați reprezintă o nouă clasă de compuși biologic activi. Cercetările recente pe plan mondial au demonstrat că în organism, la nivel celular, sub acțiunea ciclooxigenazelor, amidele acizilor grași polinesaturați se transformă în prostamidele corespunzătoare, care reprezintă o nouă clasă de hormoni locali cu spectru larg de acțiuni terapeutice.

Având în vedere că în uleiul de migdale dulci sunt prezenți acizi grași mono- și polinesaturați, în principal sub formă de gliceride, s-a elaborat un procedeu de transformare a acestora în etanolamidele corespunzătoare printr-o reacție cu etanolamina.

În lucrarea de față s-a cercetat acțiunea a două preparate de uz topic conținând amidele acizilor grași și uleiul de migdale dulci asupra rănilor produse experimental prin arsură la șobolan.

Determinarea acțiunii cicatrizante s-a făcut comparativ cu Cicatrizinul® luat ca substanță de referință.

Ambele preparate au favorizat cicatrizarea rănilor produse experimental.

Vindecarea totală a plăgilor s-a produs după 10-12 zile de tratament, comparativ cu martorii netratați la care vindecarea a durat 15-16 zile. Evoluția plăgilor s-a urmărit prin măsurarea în mm² a suprafețelor tratate, comparativ cu martorii netratați.

Cuvinte cheie: acțiune cicatrizantă, amidele acizilor grași din uleiul de migdale dulci.

Summary

The amides of the fatty unsaturated or polyunsaturated acids represent a new category of biologically active substances. Recent researches demonstrated that inside the human organism, at the cellular level, under the action of the cyclooxygenases the amides of the polyunsaturated acids are transformed into the corresponding prostamides, which represent a new class of local hormones with a broad spectrum of therapeutic actions.

Considering that the sweet almond oil contains mono- and polyunsaturated fatty acids, mainly as glycerides, a procedure to transform them into the corresponding ethanolamides using a reaction with the ethanalamine was elaborated.

We studied the action of two topical formulations containing the amides of the fatty acids and the sweet almond oil on the experimentally produced burns in rats.

The evaluation of the cicatrizant action was made using as reference Cicatrizin®.

Both formulations stimulated the cicatrization of the experimentally produced wounds.

The wounds healed completely after 10-12 days of treatment, while the controls healed after 15-16 days. The evolution of the wounds was evaluated by measuring, in mm², the treated surfaces and comparing the results with the controls.

Key words: cicatrizant action, ethanolamides of the fatty acids from the sweet almond oil.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 73-77

* Catedra de Dermatovenerologie a Facultății de Medicină Dentară U.M.F. „Carol Davila”.

** Doctorand U.M.F. „Carol Davila”, Facultatea de Farmacie.

Introducere

Cicatrizarea cutanată este un proces dinamic, interactiv, care începe imediat după producerea lezării pielii, implicând mediatori solubili, celule sanguine, matricea extracelulară și keratinocitele. Aceste procese se desfășoară conform unei secvențe fin orchestrate și pot fi grupate în: inflamație, formare tisulară, remodelare tisulară. Fazele cicatrizării nu se exclud reciproc, existând suprapuneri ale lor în timp [1]. Finalul procesului este reprezentat de formarea unei cicatrici fibroase al cărei constituent principal este colagenul sintetizat de țesutul de granulație. De tipul, calitatea și modul de organizare al colagenului va depinde rezistența mecanică a cicatrici.

Produsele care stimulează acest proces se numesc cicatrizante și includ constituenți din diverse categorii – plante, extracte din organisme marine (pești, alge), produse biotehnologice etc. – sau combinații ale acestora.

Produsele care acționează pe faza tardivă, de remodelare cicatricială, (ex. Dermatix – gel cu silicon, Contractubex – extract lichid de ceapă, heparină sodică, alantoină) asigură profilaxia cicatrizării anormale și tratamentul cicatricilor hipertrofice.

Extractele de plante sunt, probabil, cicatrizantele folosite din cele mai vechi timpuri, și o clasificare sau măcar enumerare exhaustivă a lor ar fi greu de alcătuit. Menționăm câteva exemple: aloe vera, gălbenelele, sunătoarea, cătina, tăta-neasa, mușetelul, pătlagina, brusturele, cimbrisor, rozmarin, sulfină, turiță mare, roiniță, salvie, coada șoricelului [2]. Madecasosidul (extract de *Centella asiatica*), în asociere cu Zn și Cu este cuprins în produsul Cicaplast.

Cicatrizantele clasice, utilizate de câteva decenii, includ: nitratul de argint 1%, pomada cu mercurcrom 0,5% (Fenosept), pomada cu sulfat de cupru 0,5% sau cu Protargol 0,5%, oxidul de zinc, sucralfatul (de ex. intră, alături de apa termală Avene, sulfat de cupru, sulfat de zinc și oxid de zinc în compoziția produsului Cicalfate), colagenul purificat etc.

Se cunosc preparate cu produse de origine marină, cum sunt Oleum jecoris extras din ficatul de *Gadus morrhua*, Neopreolul care conține ulei de pește alături de prednisolon și sulfat de neomicină. De asemenea, din algele albastre s-au obținut extracte pe bază de derivați carotenoidici,

lipide și acizi grași, cu proprietăți cicatrizante și antiinflamatoare, utilizate în dermatologie și cosmetică.

Acidul hialuronic (hialuronatul de zinc - Curiosin soluție, Epitheliale A.H.) este un mucopolizaharid de tip biopolimer, fiind un element important al substanței extra și intracelulare. Datorită proprietăților sale hidrofile, formează o dispersie matrix cu moleculele de apă jucând un rol important în tonusul și elasticitatea pielii. Crește migrația fibroblaștilor și are proprietăți angiogenice, ameliorând microcirculația.

Hemoderivatul deproteinizat din sânge de vițel (Actovegin), are rol cicatrizant prin aportul local de substanțe nutritive și prin îmbunătățirea utilizării oxigenului.

Dexpantenolul (Bepanthen) are aceleași efecte ca și acidul pantotenic, dar este mai ușor absorbit local; favorizează regenerarea tegumentelor participând la metabolismul celular.

Nu ne-am propus, în această scurtă introducere, decât să menționăm câteva dintre numeroasele produse existente la ora actuală pe piață, încât lista ar putea continua.

Studiul nostru a vizat evaluarea acțiunii cicatrizante a amidelor acizilor grași din uleiul de migdale dulci, utilizând ca animale de laborator șobolani albi rasa Wistar.

Uleiul de migdale (*Amygdali oleum*) se obține prin presarea la rece sau prin alte procedee mecanice din cotiledoanele speciei *Amigdalus communis*, var. *dulcis*. În compoziția sa chimică predomină gliceridele acizilor mono- și polinesaturați [3]. Uleiul este utilizat pentru prepararea soluțiilor injectabile uleioase și ca bază de unguent în dermatologie și cosmetică. La Institutul Național de Cercetare - Dezvoltare Clinico -Farmaceutică s-a elaborat un procedeu de transformare a gliceridelor acizilor grași în etanolamidele corespunzătoare.

Cercetări recente au demonstrat că amidele acizilor grași reprezintă o nouă clasă de compuși biologic activi [4,5]. Astfel anandamida (arahidonil etanolamida AEA) este etanolamida acidului arahidonic și a fost identificată ca ligand endogen pentru receptorul canabinoidic din creier. Deși din punct de vedere structural este diferită de canabinoide, AEA prezintă proprietăți farmacologice similare cu ale canabinoidelor. Prin interacția cu receptorii periferici CB₁ și/sau CB₂,

Tabel 1

*Efectul cicatrizant al preparatelor cu amidele acizilor grași din uleiul de migdale dulci
asupra arsurii experimentale la sobolan*

Produce testat		Suprafata plagii (mm ²)							
		X ± e.s.							
		1 zi	2 zile	4 zile	6 zile	8 zile	10 zile	12 zile	14 zile
Martori		117,5±10,5	117,8±11,2	94,2±8,5	90,27±10	72,8±8,1	62,8±5,6	47,1±7,1	40,8±3,9
	vindecare %	-	0	19,96	23,3	38,14	46,64	59,98	65,33
Gel cu ulei de migdale 5%		102,5±11,2	86,35±9,1	62,80±5,6	58,87±6,1	31,4±4,2	8,10±0,7	0	0
	vindecare %	-	15,38	38,29	42,31	69,23	92,06	100	
Gel cu amidele acizilor grași 5%		101,2±11,0	99,2±8,8	69,40±7,7	64,90±6,8	32,7±3,1	18,7±5,3	0	0
	vindecare %								
Baza de gel	0	1,58	26,32	28,10	53,70	86,14	100		
	vindecare %	109,9±10,3	111,86±12,0	86,35±7,8	82,42±8,4	78,50±8,3	56,91±4,4	47,10±5,1	23,55±3,6
Cicatrizin		-	0	21,42	25,00	28,57	48,21	57,14	78,57
	102,2±10,5	96,2±8,8	78,5±7,9	60,65±5,9	21,4±31,6	4,3±3,2	0	0	
	vindecare %	-	5,87	23,18	40,65	79,06	95,79	100	

X ± e.s. = media ± eroare standard
P < 0,05

AEA produce activitate imunomodulatoare și antiinflamatoare puternică [6]. Sub acțiunea ciclooxigenazei 2 (COX-2), dar nu și a ciclooxigenazei-1 (COX-1), AEA este oxidată conducând la produși similari cu cei care se formează din acidul arahidonic. Palmitetanolamidele prezintă proprietăți antiinflamatoare, iar oleamida este un agent de inducere a somnului [7].

În lucrarea de față am urmărit acțiunea cicatrizantă a gelului cu etanolamidele acizilor grași din uleiul de migdale dulci în concentrație de 5%, prin aplicare locală, comparativ cu gelul cu ulei de migdale dulci, în concentrație de 5%.

Material și metode

Evaluarea acțiunii cicatrizante s-a efectuat pentru preparatul de uz topic într-o bază hidrosolubilă alcătuită din: carbopol 940, propilenglicol, trietanolamină, tween 20 și apă. Amidele acizilor grași din uleiul de migdale dulci au fost încorporate în baza de gel în concentrație de 5%.

Studiul experimental s-a efectuat pe șobolani albi, masculi, rasa Wistar, în vârstă de 5-8 luni, având o masă ponderală medie de 200±10 g. Animalele au fost cazate în cuști mobile, într-un adăpost special amenajat care să corespundă cerințelor Convenției Europene privitoare la protecția animalelor. Animalele clinice sănătoase au fost distribuite prin metoda randomizării în loturi de câte 8-10 animale.

Primul lot, alcătuit din 8 animale, a constituit lotul de referință.

Toate animalele au fost epilate în zona dorsală. Determinările s-au efectuat după producerea plăgilor prin arsură cu ajutorul unui dispozitiv metalic format dintr-un disc cu diametrul de 1 cm, care a fost încălzit în apă cu NaCl 5%, la 105°C. Discul încălzit s-a aplicat pe zona dorsală epilată, la animalele anesteziate cu eter, și s-a menținut 10 sec. Tratamentul a constat dintr-o singură aplicație locală zilnică, în strat subțire, timp de 12 zile. Evoluția plăgilor s-a urmărit din 2 în 2 zile, prin măsurarea suprafețelor tratate, comparativ cu martorii netratați și cu preparatul Cicatrizin® (tătăneasă, sunătoare, mușețel, gălbenele), luat ca produs de referință.

Rezultate și discuții

Animalele martor au prezentat suprafața plăgii de 117,5 mm² și vindecarea după 14 zile a fost de 65,33%. Vindecarea totală s-a produs după 15-16 zile.

Tratamentul cu gelul cu amidele acizilor grași din uleiul de migdale dulci a produs după 10 zile o vindecare de 86,14%, iar după 12 zile s-a produs vindecarea totală. Gelul cu ulei de migdale după 10 zile de tratament a produs o vindecare de 92,06% și vindecarea totală după 12 zile (Tabel 1, Fig. 1). Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut prin testul „t” student [8].



Fig. 1. Evoluția cicatrizării la martorii netratați



Fig. 2. Evoluția cicatrizării la subiecții tratați cu bază gel



Fig. 3. Evoluția cicatrizării la subiecții tratați cu ulei de migdale



Fig. 4. Evoluția cicatrizării la subiecții tratați cu esteri de migdale

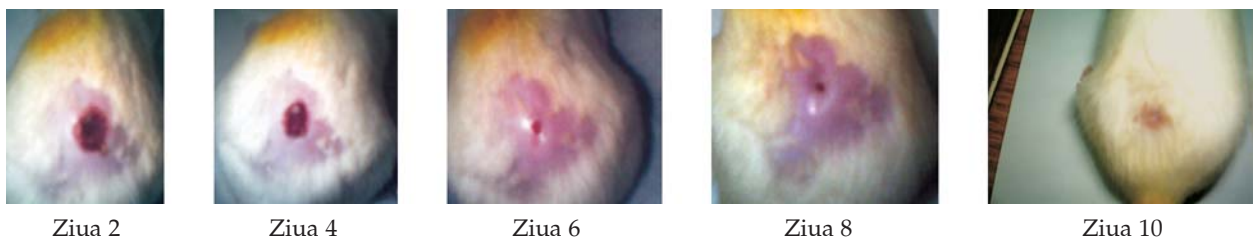


Fig. 5. Evoluția cicatrizării la subiecții tratați cu cicatrizin

Prin compoziția chimică complexă pe care o prezintă uleiul de migdale dulci favorizează cicatrizarea plăgilor produse experimental la nivelul tegumentelor. Vitaminele A, D și E conferă uleiului de migdale o acțiune stimulatorie a cicatrizării.

Concluzii

Preparatele luate în studiu care conțin amidele acizilor grași din uleiul de migdale dulci și uleiul de migdale dulci în concentrație de 5% prezintă acțiune cicatrizantă asupra leziunilor experimentale produse prin arsură la șobolan.

Efectele preparatelor sunt apropiate de cele ale preparatului Cicatrizin.

Intrat în redacție: 21 aprilie 2008

Bibliografie

1. Fitzpatrick's - Dermatology in general medicine, Fifth Edition, 1999.
2. Valnet J - Fitoterapia. Tratatamentul bolilor cu plante. Ed. Garamond, 2003.
3. Istudor V - Farmacognozie. Fitochimie. Fitoterapie. Ed. Medicală, București, 1998, vol. I, 365.
4. Bezuglov VV, Bolorov MY, Archarov AV - Bioactive Amides of Fatty acids, 1998, *Biochemistry*, 63, 22-30.
5. Pompeia C, Lopez LR, Miyasaka CK, Procopio J, Sannamiya P, Curi R - Effect of fatty acids on leucocyte function. *Braz J Med Res.* 200, 33(11), 1255-1268.
6. Leggett JD, Aspley S, Beckett SR, D Antona AM, Kendall DA - Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003, 22, 1038.
7. Flower JC - Oleamide: a member of endocannabinoid family? *Br. J. Of Pharmacology*, 2004, 141, 195-196.
8. Joean D - Noțiuni de analiză statistică și aplicații în științe farmaceutice, Farmacia, 1997, 45(1), 55-63.