

3. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Количественная оценка результатов испытаний «Растворение». Фармация. 2003. С. 7-10.
4. Багирова В.Л., Киселева Г.С, Тенцова А.И. Методические указания по разработке теста «растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека. - 1997. - № 1. - С. 39 - 40.

## EVALUAREA UNOR PARAMETRI FIZICI ȘI FIZICO-CHIMICI PENTRU LICHIDUL SINOVIAL ÎN PROCESUL DE TRATAMENT AL OSTEOARTROZELOR CU PREPARATE CORTICOSTEROIDIENE

<sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>2</sup>Valeriu Uncu, <sup>1</sup>Tatiana Bostan

<sup>1</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică

<sup>2</sup>IMSPCNȘPMU

### Abstract

#### *Evaluation of some physic and physical-chemical parameters of synovial liquid in process of treatment of osteoarthritis with corticosteroid medications*

Of all the indices that determine the physical and chemical changes of the pathological synovial liquid for study were selected: viscosity, because it ensures adequate joint mobility, decreases the friction force and provides a matching function, refractive index, pH and the study of tribometric force of friction following treatment of osteoarthritis with corticosteroid drugs. These parameters present a significant dependence versus pathologic process resulting in joints.

### Rezumat

Din totalitatea indicilor ce determină modificări fizice și chimice ale lichidului sinovial patologic pentru studiu au fost selectați: viscozitatea, pentru că ea asigură mobilitatea adecvată a articulației, micșorează forța de frecare și asigură o congruență funcțională; indicele de refracție, pH-ul, precum și studiul tribometric al forței de frecare în urma tratamentului osteoartrozilor cu preparate corticosteroidiene. Acești parametri prezintă o dependență importantă față de procesul patologic, care decurge în articulație.

### Introducere

O cauză importantă a incapacității temporare de muncă, care precedă deteriorarea calității vieții, precum și variate complicații este osteoartroza. Terapia medicamentoasă a artrozilor și osteoartrozilor cu preparate corticosteroidiene constituie una din variațiile de tratament ale acestei maladii [1,2].

Din punct de vedere biochimic, modificări mai importante prezintă lichidul sinovial, care își poate schimba parametrii fizici și funcționali în raport cu gravitatea și durata maladiei, prezența sau lipsa procesului inflamator. Lichidul sinovial sau sinovia este un lichid (gel) interstițial elastic și vâscos specializat, care ocupă cavitatea articulară a diartrozilor și care îndeplinește o funcție dublă: nutriția cartilajului și lubrificarea articulației [9].

În procesul utilizării în practica curativă a corticosteroizilor pentru tratamentul osteoartrozilor asociate cu proces inflamator sau fără s-a observat o diversitate a acțiunii preparatelor medicamentoase, ceea ce prezintă un impact direct asupra duratei și eficacității tratamentului [5,6].

Din acest motiv ne-am propus drept scop studiul comparativ pentru trei preparate din grupul corticosteroizilor în procesul tratamentului: *Flosteron*, *Kenalog* și *Dexametazonă*. Ținând cont de faptul, că proprietățile fizico-chimice ale preparatelor variază în legătură cu diversitatea structurii, cauzând modificări de intensitate diferită a parametrilor lichidelor biologice, au fost evaluați unii parametri biofizici ai lichidului sinovial în procesul de tratament cu acesta preparate [7,8].

## Materiale și metode

Pentru realizarea studiului farmaceutic și clinic au fost utilizate următoarele preparate: *Flosteron*- suspensie injectabilă 7 mg/ml (compania KRKA, Slovenia), *Kenalog*- suspensie injectabilă 40 mg/ml (compania KRKA, Slovenia), *Dexametazon*- soluție injectabilă 4 mg/ml (compania KRKA, Slovenia). *Kenalog* și *Dexametazon* au fost selectate în calitate de preparate de referință. Pentru evaluarea indicilor fizici și chimici în cercetare au fost incluse 27 artrocenteze (punții) a câte 5 ml ale lichidului sinovial de la 25 pacienți cu osteoartroze, artrite și sinovite de diferite grade de evoluție și localizări articulare. Pentru determinarea viscozității lichidului sinovial a fost utilizat viscosimetrul capilar tip VK – 4. Indicele de refracție a lichidului sinovial în procesul tratamentului cu *Flosteron* a fost determinat la refractometrul IPF-454-B2M, utilizând apa purificată în calitate de soluție etalon. Pentru determinarea pH-ului a fost utilizat pH – metrul Consort C861. Determinarea forței de frecare în urma tratamentului osteoartrozelor cu preparate corticosteridiene a fost efectuată prin metoda tribometrică, utilizând tribometrul cu pendul cu o singură pereche de frecare.

## Rezultate

### Determinarea viscozității lichidului sinovial în osteoartroze

Scopul prezentei cercetării a fost evaluarea și cercetarea legăturilor de abatere a viscozității lichidului sinovial de la normă în cazul diferitelor procese patologice.

Analiza rezultatelor studiului viscozității relative a artrocentezelor prezintă variații semnificative ale acestui indice în cazul diferitelor procese patologice în osteoartroză.

Astfel în cazul în care afecțiunea este însoțită de proces inflamator (artrite, sinovite) se urmărește o micșorare a valorii viscozității ( $\eta$ ) :

**Tabelul 1**

### Valorile viscozității lichidului sinovial în funcție de prezența sau absența procesului inflamator până la tratament

Valoarea viscozității, mm <sup>2</sup> /s	Prezența procesului inflamator
$\eta < 7,4$	Cu artrite, sinovite
$7,0 < \eta < 26,3$	Fără proces inflamator pronunțat
$\eta = 26,3 \pm 3,13$	În normă

Pacienții au fost supuși tratamentului cu preparate corticosteroide. S-a efectuat injectarea intraarticulară la pacienții cu osteoartroze asociate cu proces inflamator (bursite, epicondilita, gonartrite, etc.) și periarticular la pacienții cu osteoartroze fără proces inflamator. În afară de medicamentul corticosteroid, la pacienții fără sinovită, în aceeași seringă s-a introdus soluție de lidocaină de 2% - 2 ml și soluție de cianocobalamină 500 mcg/ 1ml (0,05%)-2 ml pentru blocada periarticulară. Rezultatele determinărilor sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2**

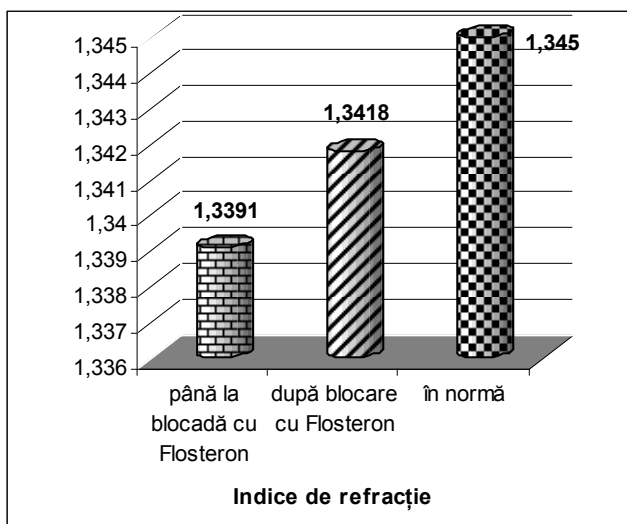
### Valorile viscozității lichidului sinovial până și după blocade

Proces inflamator Prep. medicamentos	$\eta$ (mm <sup>2</sup> /sec) până la blocadă		$\eta$ (mm <sup>2</sup> /sec) după blocadă	
	prezent	lipsă	prezent	lipsă
<b>Kenalog</b> suspensie inj. 40 mg/ml	12,58	15,91	15,17	20,72
<b>Flosteron</b> Susp. inj. 7 mg/ml	12,58	15,54	22,94	<b>26,27</b>
<b>Dexametazona</b> sol. inj. 4 mg/ml	12,58	15,91	14,80	19,24

Din tabel se observă o variație a valorii vîscozității lichidului sinovial în cazul osteoartrozei și artritei. Dinamica variațiilor depistate este asociată cu particularitățile structurale ale acidului hialurinic din componența lichidului sinovial. Totodată, se observă o ameliorare a vîscozității după blocadă cu preparatele nominalizate mai sus, însă revenire la normă se manifestă doar la utilizarea *Flosteronului*.

Ținând cont de faptul că *Flosteronul* a ameliorat vîscozitatea lichidului sinovial cel mai semnificativ în comparație cu celelate preparate, a fost efectuată cercetarea indicelui de refracție și a pH-ului acestuia numai în urma tratamentului cu acest preparat.

Indicele de refracție este un parametru fizico-chimic, care scade odată cu apariția procesului patologic, deaceia poate fi evaluat cu scopul caracterizării lichidului sinovial până și după tratament. Rezultatele determinărilor sunt redată în figura 1.

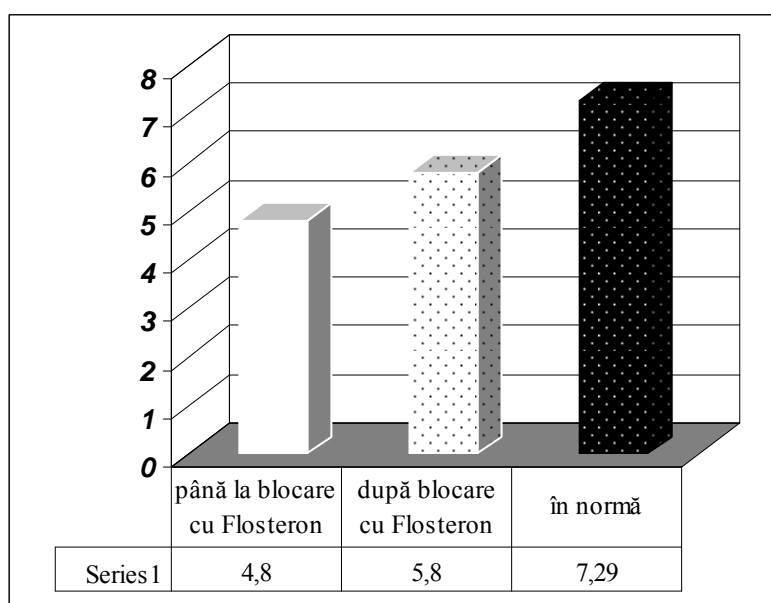


Se cunoaște, că valoarea indicelui de refracție a lichidului sinovial în articulații sănătoase constituie 1,3450, în această ordine de idei rezultatele obținute demonstrează apropierea valorii indicelui de refracție după blocada cu *Flosteron* către normă.

**Fig. 1 Modificarea indicelui de refracție a lichidului sinovial până și după blocadă cu Flosteron**

În urma proceselor degenerative și reparative în cartilagiul articular, asociate cu formarea marginală de osteofite și cu un proces inflamator, se modifică și pH-ul lichidului sinovial, acesta fiind un parametru, ce poate fi evaluat cu scopul caracterizării eficacității unui tratament medicamentos. Au fost cercetate legitățile de modificare a valorilor pH-ului lichidului sinovial în cazul diferitelor procese patologice față de normă.

Până la blocadă cu *Flosteron*, pH-ul lichidului sinovial a constituit 4,8, iar după blocadă a crescut până la 5,8 (figura 2).



**Fig.2 Modificarea pH-ului lichidului sinovial până și după blocadă cu Flosteron**

Se cunoaște, că valoarea pH-ului lichidului sinovial în articulații sănătoase constituie 7,29-7,45, astfel rezultatele obținute demonstrează o tendință de apropiere a valorii pH-ului după blocada cu *Flosteron* spre normă.

#### **Studiul tribometric al forței de frecare în urma tratamentului osteoartrozelor cu preparate corticosteroidiene**

La funcționarea normală a articulației forța de frecare corespunde forței de greutate aplicate articulației. Respectiv, aceeași forță de greutate acționează și în cadrul unui proces patologic articular, doar că forța de frecare se modifică, suprafața articulară fiind lubrifiată insuficient de lichidul sinovial. Anume evaluarea forței de frecare în articulație în urma tratamentului cu diferite remedii denotă ameliorarea stării fiziologice a lichidului sinovial.

Tribometria cuprinde metode de măsurare a forței sau a coeficientului de frecare, valorile limită de frecare externă și a valorilor de uzură a suprafețelor de frecare. Măsurările tribometrice se împart în două categorii: de laborator, în care are loc evaluarea forțelor de frecare și de rezistență la uzură a materialelor, în anumite condiții, și naturale, care evaluează forța de frecare în condiții naturale [3,4].

*Principiul de lucru* – aprecierea coeficientului de frecare după parametrii oscilațiilor pendulului (metoda de măsurare a decrementului logaritm de stingere a oscilațiilor). Perechea de frecare constă dintr-o bază plată cu o gropiță, confecționată din plastic aprobat pentru utilizare în traumatologie și ortopedie (pentru proteze); pendulul este confecționat din oțel marca H9 sau H8 cu raza de 2 mm. În zona de frecare s-a aplicat o forță de greutate, echivalentă cu cea fiziologică asupra articulației genunchiului omului în mișcare. Masa pendulului este de 2,0 kg; viteza de alunecare - 1 m/sec [10].

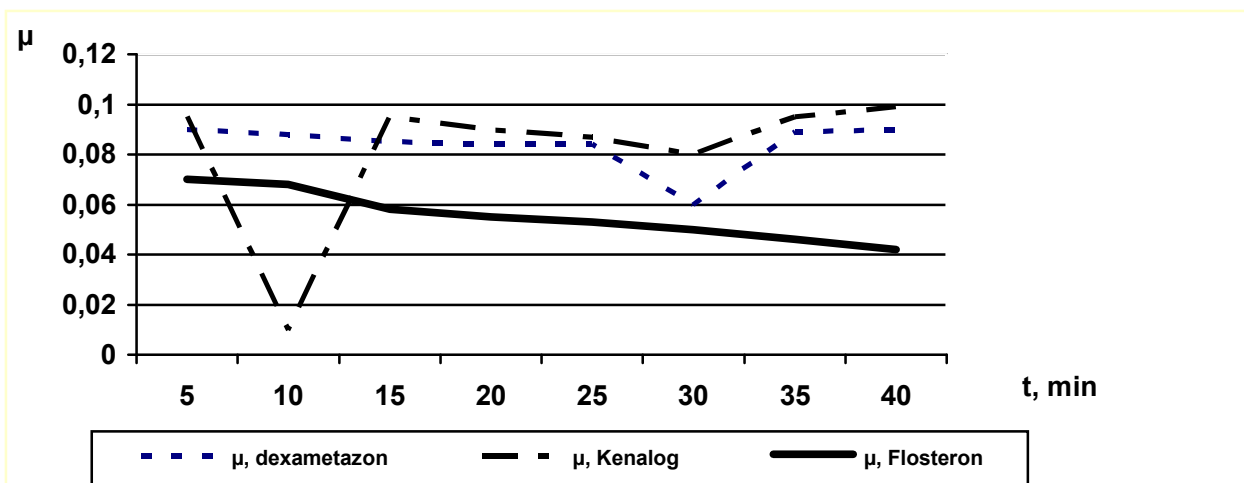
Rezultatele determinărilor sunt prezentate în tabelul 3 și figura 3.

**Tabelul 3**

**Valorile forței de frecare și a coeficientului de frecare pentru cele trei preparate luate în studiu**

<i>Preparatul</i>	<i>Forța de frecare F (N)</i>	<i>Coeficientul de frecare <math>\mu</math></i>
Dexametazon	1,65	0,085
Kenalog	2,91	0,150
Flosteron	1,03	0,058

Preparatul *Flosteron*, în cadrul acestui studiu, a demonstrat comparativ cea mai mică forță de frecare și respectiv, cel mai mic coeficient de frecare



**Fig. 3 Modificarea coeficientului de frecare( $\mu$ ) în timp**

Studiul tribologic a demonstrat dependența directă a coeficientului inițial de frecare de componența chimică (structura principiilor active) și proprietățile fizico-chimice ale preparatelor

utilizate. Un coeficient de frecare destul de înalt îl posedă *Dexametazona* și *Kenalogul*, deoarece se produce stratificarea rapidă a suspensiilor acestor preparate în lichidul sinovial; are loc formarea în timp a unui precipitat cristalin pe suprafața de frecare și deplasarea fazei lichide din gropița nodului de frecare. Ca rezultat stratul de pe perechea de frecare constă preponderent din fază cristalină de *Dexametazon* și *Kenalog*, care se comportă ca un abraziv.

Cel mai mic coeficient de frecare inițial este constatat la *Flosteron*, care scade în timp odată cu prelucrarea perechii de frecare cu lichid sinovial. Aceasta poate fi explicat prin faptul, că componentele *Flosteronului* se prezintă sub formă de suspensie de particule de dimensiuni mult mai mici, viteza de precipitare a cărora este cu mult mai mică și, ca rezultat, proprietatea de lubrifiere este mai mare. Totodată s-a determinat, că efectul lubrifiant este în dependență de polaritatea moleculei de substanță medicamentoasă: cu cât compusul este mai polar, cu atât forța de frecare este mai mică.

### Concluzii

1. În rezultatul studiului unor indici fizici și fizico-chimici ai lichidului sinovial în procesul tratamentului cu preparate corticosteroiene s-a demonstrat influența particularităților structurale ale *Flosteronului* asupra eficacității tratamentului, demonstrată prin evaluarea vîscozității, indicelui de refracție și a pH-ului înainte și după tratament, afirmându-se o tendință marcată de revenire spre normă a acestor parametri.
2. Studiul tribometric al forței de frecare în urma tratamentului osteoartrozelor cu preparatul *Flosteron* a demonstrat comparativ cea mai mică forță de frecare și respectiv, cel mai mic coeficient de frecare, ceea ce condiționează ameliorarea semnificativă a proprietății de lubrifiere în articulație.

### Bibliografie

1. Balch H.W., Gibson J. M. Repeated corticosteroid injections into knee joints// *Rheumatol. Rehabil.* – 1999, pp. 348-390.
2. Centeno L.M, Moore M.E. Preferred intraarticular corticosteroids and associated practice: a survey of members of the American College of Rheumatology.// *Arthritis Care & Research.* - 1994.- 7(3), pp.151-155.
3. Challen J.M, Oxley P.L.B. An explanation of the different regimes of friction and wear using asperity deformation models.// *Wear.* – 1975. - 53, pp. 229-243.
4. Crețu S., *Mecanica contactului.* // Editura "Gh. Asachi", Iași, 2002.
5. David J. Samson. Treatment of Primary and Secondary Osteoarthritis of the Knee.// *AHRQ publication.* - Sept. 2007. - No. 07-E012.
6. Gosal H.S, Jackson A.M., Bickerstaff D.R. Intra-articular steroids after arthroplasty for osteoarthritis of the knee. // *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2000. - 82-B(5): pp.775-776;
7. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.* // December 2002. - Volume 619, Number 1, 9, pp. 195-205.
8. Noerdlinger, M.A., Fadale P.D. The role of injectable corticosteroids in orthopedics. *Orthopedics.*// 2001. - 24: pp. 400–405. [[PubMed](#)];
9. Матвеева Е. – Биохимические изменения в синовиальной жидкости при развитии дегенеративно- дистрофических процессов в коленном суставе. //Тюмень, 2007.
10. Чернякова Ю.М., Пинчук Л.С. Трибологический и электротно-термический анализ лекарственных препаратов для локальной терапии суставов.// *Журнал технической физики*, том 75, вып. 5, Минск, 2005, с. 119-122.