

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. L. Ádám, doctor farmacist)
și Disciplina de microbiologie și inframicrobiologie (cond.: prof. dr. I. László,
doctor în medicină) ale I.M.F. Tirgu Mureș

CEDAREA NISTATINULUI DIN UNGUENTE *

dr. Adriana Popovici, Maria Rogoșcă, dr. M. Péter

Originea acestui antibiotic este o specie interesantă de *Streptomyces*, *Streptomyces noursei*, capabilă să producă două tipuri de antimicotice amfotere: nistatina, care se încadrează în grupa polienelor, carburi polietilenice, cu un număr variabil de duble legături conjugate cu formula: $-C=CH-CH=C$, și actidiona (o cicloheximidă) (13).

Ca la toate substanțele cu structură polienică, spectrul antifungic al nistatinului (Fungicidin, Mycostatin, Stamicin) este larg, posedind contrar griseofulvinei, o puternică acțiune de inhibare a creșterii levurilor patogene din clasa Blastomicete, cum sînt: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* și unele specii de *Blastomyces* (13), dermatofite și diferite ciuperci din grupul *Penicillium* și *Aspergillum* (2).

Concentrația minimă inhibitorie a nistatinului față de *Candida albicans* este cuprinsă între 1,5 și 4 $\mu\text{g/ml}$, de 0,06 și 0,12 mg/ml față de *Trycophyton gypseum*, *rubrum*, *violaceum*, *verucosum*, *mentagrophytes*, *tonsurans*, de 0,30 mg/ml față de *Epidermophyton floccosum* și *inguinale* și de 0,5 mg/ml față de *Microsporum* (2, 7).

La prepararea formelor galenice cu nistatin trebuie să se țină seama de relativa instabilitate în soluție a acestui produs (se vor prefera formele farmaceutice anhidre, care permit o mai bună conservare a antibioticului (1, 7, 11, 14), cît și de instabilitatea la pH sub 2 și peste 9 (1).

Unii autori (6) sînt de părere că antibioticul este cedat mult mai ușor din bazele miscibile cu apă, decît din bazele de tip gras, menționîndu-se drept convenabil excipientul cu polietilenglicoli, acesta însă nu asigură în toate cazurile stabilitatea lui. U.S.P. ediția XVII (8) recomandă o bază hidrofîlă — căreia nu i se citează compoziția — care asigură atît buna cedare, cît și stabilitatea antibioticului.

Arpen și colab. (cit. de 11) utilizează ca excipient bazele grase sub formă de emulsie U A, în timp ce alți autori (10, 11) recomandă pentru unguentul cu nistatin prelucrat în farmacia gelu de alcool polivinilic, iar pentru prelucrarea industrială unguentul emulsie A/U cu eucerină.

Savopol (12) consideră că prepararea stamicinei, în concentrație de 1—3 %, se poate face în unguente anhidre, lavabile cu polietilenglicoli, în care este stabilă cel puțin 30 de zile.

Cedarea din baze hidrofîle este mai puțin studiată.

Lucrarea de față cuprinde studiul diferitelor baze hidrofîle comparativ cu bazele grase, privind cedarea nistatinului și influența unor factori care ar putea activa cedarea.

Partea experimentală

Material și metodă

S-a testat capacitatea de cedare a șase baze de unguent (tabelul nr. 1), conținînd nistatin 1 % (pulbere-substanță pură). Bazele de unguent aparțin următoarelor tipuri:

* Lucrare comunicată la Simpozionul județean cu tema „Progrese în tehnologia de preparare a medicamentului” Tirgu Mureș, 29 IV 1972.

Tabelul nr. 1

Bazele de unguent întrebunțate în studiul cedării unguentelor cu nistatin 1 %

Ingrediente	Bază de unguent nr.					
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
1. Adeps lanae	—	10,0	—	—	—	—
2. Alcoholum cetylicum	—	4,0	—	17,0	—	—
3. Alcoholum cetostearylicum	—	—	13,5	—	—	—
4. Aqua destillata	—	25,0	44,0	36,0	—	86,0
5. Carboximethylcellulosum Na.	—	—	—	—	—	4,0
6. Glycerolum	—	—	40,0	15,0	—	10,0
7. Na. laurylsulfuricum	—	—	1,5	—	—	—
8. Paraffinum liquidum	40,0	—	—	—	—	—
9. Polyethylenglycolum 4.000	—	—	—	—	22,5	—
10. Polyethylenglycolum 400	—	—	—	—	57,5	—
11. Polyethylenglycolum 1.500	—	—	—	—	20,0	—
12. Polysorbatum 80	—	—	—	7,0	—	—
13. Vaselinum album	60,0	86,0	—	25,0	—	—

1. gel de hidrocarburi.
2. lipogel hidratat 25 %.
3. unguent hidrofil anionic și neionic.
4. gel de polietilenglicoli,
5. hidrogel de carboximetilceleuloză (5 % (C.M.C.-Na).

Nistatinul a fost incorporat prin suspendare în baze sterile. Unguentele au fost ambalate în cutii de material plastic și păstrate la rece (frigider -5°C).

Cedarea antibioticului după prepararea unguentelor s-a urmărit microbiologic prin metoda difuzimetrică pe plăci Petri, cu mediul Sabouraud, utilizând ca microorganism test culturi de *Candida albicans*. în concentrație de $3 \cdot 10^8$ germeni/ml.

Paralel s-a urmărit influența hialuronidazei asupra cedării (produs liofilizat 500 U.I. mg NBC Serva), adăugată în concentrație de 40 U.I./g unguent (800 γ /g).

În lipsa unei metode standardizate de urmărire a cedării antibioticelor din unguente, am obținut rezultate convenabile în urma unor încercări prealabile, cu următoarea tehnică de lucru: se etalează câte cinci probe a 0,200 g din fiecare unguent cercetat, cântărite pe rondelile de hirtie filtru sterile (diametrul 13 mm) și depuse apoi cu suprafața unguentului pe mediul de cultură. După incubare la 37°C timp de 18 ore s-au citit diametrele zonelor de inhibiție în mm. Ca martor s-a utilizat antibioticul inclus în vaselină.

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2 și 3, și în figurile nr. 1 și 2.

Discuția rezultatelor

a) Cercetarea comparativă a activității antimicrobiene în funcție de structura bazei de unguent.

Bazele de unguent testate manifestă o capacitate de cedare diferită a nistatinului. Activitatea antimicrobică cea mai intensă se manifestă la gelul cu polietilenglicoli (37,70 mm) și la unguentul hidrofil neionic (23,40 mm).

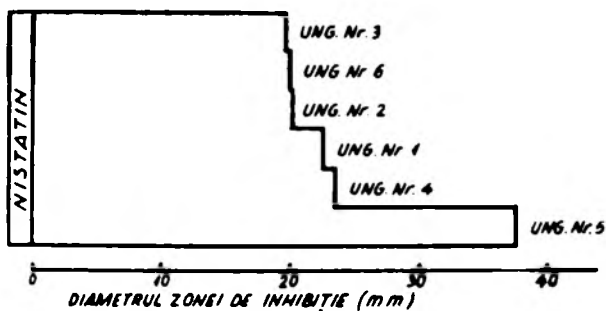


Fig. nr. 1: Aprecierea comparativă a capacității de cedare a nistatinului (1%) din diferite baze de unguent

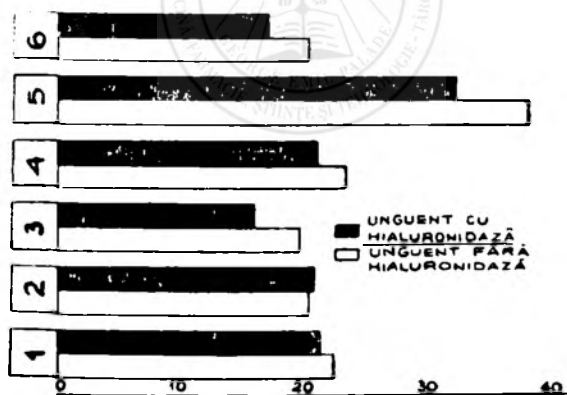


Fig. nr. 2: Influența hialuronidazei (40 U.I. g) asupra activității antimicrobice a unguentelor cu nistatin

1. gel de hidrocarburi;
2. unguent cetilic hidratat.
3. unguent hidrofil anionic.
4. unguent hidrofil neionic;
5. gel cu P.E.G.;
6. hidrogel cu C.M.C -Na.

Nistatinul este cedat în mai mică măsură din gelurile de hidrocarburi (unguentul nr. 1 și 2) și din hidrogeluri (unguentul nr. 6). Bazele hidrofile anionice prezintă o cedare slabă (unguentul nr. 3), după cum se observă în figura nr. 1 și tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Capacitatea de cedare a nistatinului în funcție de tipul bazei de unguent

Baza de unguent nr.	Diametrul zonei de inhibiție în mm
Baza nr. I	22,5
Baza nr. II	20,5
Baza nr. III	19,7
Baza nr. IV	23,4
Baza nr. V	37,7
Baza nr. VI	20,4
Martor, vaselina	19,1

b) *Influența hialuronidazei*

La unguentul cetilic cedarea este mărită în prezența hialuronidazei (40 U.I./g unguent), iar la gelul cu hidrocarburi s-au obținut rezultate aproape egale cu a bazei lipsite de hialuronidază. Prezența enzimei în celelalte baze de unguent nu avantajează cedarea, dând chiar zone mai reduse de inhibiție decât unguentele cu nistatin (tabelul nr. 3, figura nr. 2).

Tabelul nr. 3

Efectul hialuronidazei asupra acțiunii antimicotice a unguentelor cu nistatin 1%, la preparare

Baze de unguente cu nistatin 1%	Diametrul zonei de inhibiție în mm		Diferența în mm
	F	H	
Baza I	22,50	21,40	-1,10
Baza II	20,50	20,90	+0,40
Baza III	19,70	16,10	-3,60
Baza IV	23,40	21,50	-1,90
Baza V	37,70	32,00	-5,70
Baza VI	20,40	17,30	-3,10

F = unguent fără hialuronidază

H = unguent cu hialuronidază

Această diminuare a activității se poate atribui hidratării bazelor de unguent, care duce la inactivarea nistatinului și a hialuronidazei sau a pH-ului mediului.

Constatățile făcute sînt în concordanță cu rezultatele obținute prin alte metode de testare a influenței hialuronidazei (9).

Concluzii

1. Cedarea nistatinului din unguente descrește în următoarea ordine: geluri cu polietilenglicoli, unguent hidrofiliic neionic, gel de hidrocarburi, unguent cetilic, hidrogel cu carboximetilceluloză sodică, baze hidrofile anionice.

2. Hialuronidaza, în concentrația de 40 U.I./g unguent, nu potențează acțiunea antimicotică a unguentelor cu nistatin, cu excepția bazelor grase (unguent cetilic).

3. Se recomandă următoarele unguente cu nistatin pentru o utilizare imediată:

- a) Nistatin 1 %, PEG 4000 22,50 %, PEG 400 57,50 %, PEG 1500 20,00 %;
- b) Nistatin 1 %, alcool cetilic 17 %, apă 36 %, glicerină 15 %, polisorbitat 80 7 %, vaselină 25 %.

Sosit la redacție: 21 iunie 1972.

Bibliografie

1. BALSŢ M.: Antibioticele, Ed. med. București, Ed. II, 1965; 2. BALLIU ŞTEFANIA, BOTEANU SILVIA, COROI SANDA: Farmacia (1966), 4, 219; 3. BALLIU ŞTEFANIA, BOTEANU SILVIA, BARCARI VALENTINA: Practica farmaceutică (1969), 2, 2, 85; 4. BARUFFINI A.: II Farmaco (1957), 12, 2, 91; 5. COATES L. V.: PASHLEY M. M., TATTERSALL K.: J. Pharm. Pharmacol. (1961), 13, 620; 6. IONESCU STOIAN P., STĂNESCU V., SAVOPOL E.: Formular farmaceutic, Ed. Med. București, 1968; 7. Produse farmaceutice românești, Ed. Med., București, 1970; 8. *** Pharmacopoeia of the United States, Ed. XVII, 1965; 9. POPOVICI ADRIANA: Influența hialuronidazei asupra activității unguentelor cu antibiotice. Comunicare la Consfătuirea pe țară „Realizări în domeniul antibioticelor”, Iași, iulie, 1971; 10. SAVOPOL E. și colab.: Farmacia (1966), 16, 5, 277; 11. SAVOPOL E. și colab.: Farmacia (1966), 14, 6, 379; 12. SAVOPOL E.: Practica farmaceutică (1971), 2, 85; 13. THURNER JOSEFINE: Wiener klinische Wochenschrift (1958), 4, 61; 14. WAGNER G.: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. VEB Verlag, Volk und Gesundheit, Berlin 1970.