

Concluzii

1. Cedarea nistatinului din unguente descrește în următoarea ordine: geluri cu polietilenglicoli, unguent hidrofilic neionic, gel de hidrocarburi, unguent ceticilic, 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 ceticilic).

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

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

Sosit la redacție: 21 iunie 1972.

Bibliografie

- BALSȘ M.: Antibioticele, Ed. med. București, Ed. II, 1965; 2. BALLIU ȘTEFANIA, BOTEANU SILVIA, COROI SANDA: Farmacia (1966), 4, 219; 3. BALLIU ȘTEFANIA, 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, 378; 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.

Disciplina de biochimie farmaceutică (cond.: conf. V. Bota, doctor în chimie) și Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. Elisabeta Răcz-Kotilla, doctor farmacist) ale I.M.F. Tîrgu Mures

STUDIUL ACȚIUNII CODEINEI ASUPRA ACTIVITĂȚII UNOR ENZIME DIN FICATUL DE ȘOBOLAN *

Sára Adám, dr. V. Bota, Iulia Viorica Kovács

Numeroase studii au arătat că afectarea ficatului datorită acțiunii diverselor medicamente duce la creșterea activității unor întregi serii de enzime (1, 2, 3, 4).

Ficatul ca organ central de detoxifiere și organ parțial de eliminare a substanțelor administrate exogen, poate fi afectat nu numai de dozele toxice de droguri, ci și de dozele uzuale terapeutice (5). De aceea, în studiul nostru,

* Lucrare prezentată la cea de a VIII-a Sesiune științifică a I.M.F. Tîrgu Mureș, 17—18 decembrie 1971.

ne-am propus să cercetăm efectele administrării dozelor mici de codeină asupra unor enzime mai importante din ficatul de șobolan.

Codeina fiind metabolizată în cea mai mare parte la nivelul ficatului prin conjugare cu acid glicuronic, prin O-demetilare la morfină și apoi conjugare, poate prezenta un interes deosebit pentru studiul modificării sistemelor enzimactice din ficat (6).

Codeina are un timp relativ scurt de eliminare, totuși cantități mici pot fi găsite în urină timp de câteva zile. În urma administrării dozelor terapeutice, cea mai mare parte din substanță apare în urină sub formă conjugată, în timp ce la administrarea de doze ridicate apar și cantități apreciabile de morfină și norcodeină (6). Este însă puțin cunoscut rolul morfinei în aceste cazuri în acțiunea farmacologică a codeinei.

Codeina este mai puțin toxică decât morfina, cu toate acestea au fost semnalate numeroase cazuri de intoxicație la copii, unde sensibilitatea mărită se datorește activității incomplete a sistemelor enzimactice implicate în metabolizarea acestei substanțe (7).

Datorită activării mai lente a codeinei în organismul copiilor, în urma administrării unor doze crescute din acest medicament, apare mai evident efectul secundar de inhibare al centrului respirator, caracterizată printr-o paralizie a respirației și prin hipoxie.

Considerentele amintite ne-au determinat să experimentăm influența codeinei administrată în doze mici, timp de o lună, asupra variației activității următoarelor enzime hepatice mai importante: lactatdehidrogenaza (LDH) glutamicooxalaceticotransaminaza (GOT), glutamicopiruvicotransaminaza (GPT), fosfataza alcalină, aldolaza, colinesteraza.

Material și metodă

Am efectuat experiențe pe 80 de șobolani masculi albi, cu greutatea medie de 160 g, împărțiți în două loturi. Animalelor de experiență din primul lot li s-a administrat zilnic i.p. dintr-o soluție apoasă de clorhidrat de codeină o doză de 8 mg/kg corp, timp de 30 de zile. Animalelor din lotul martor li s-a administrat ser fiziologic într-un volum egal cu soluția de codeină injectată animalelor din lotul tratat. Din fiecare lot au fost sacrificate 6 animale prin sîngerare, la 4, 24, 48 de ore, respectiv la 10, 20, 30 de zile după prima administrare. Din ficatul proaspăt izolat s-a preparat un omogenizat de 10%, în apă bidistilată, la o turație de 8000/minut, timp de 5 minute.

Activitatea enzimelor a fost determinată prin următoarele metode:

- Lactatdehidrogenaza după Lindy și Konttinen (8, 9, 10, 11).
- Glutamicooxalaceticotransaminaza și glutamicopiruvicotransaminaza după Reitmann și Fränkel (12).
- Colinesteraza după Hestrin (13), metodă modificată de Huerga, Yesinick și Popper (14).
- Aldolaza după ToverniŃki-Volniskaia (15).
- Fosfataza alcalină după Bodansky (16).

Determinările fotometrice au fost efectuate cu un colorimetru fotoelectric tip FEK.

Rezultate și discuții

Rezultatele privind valorile activității enzimelor cercetate (lactatdehidrogenaza, transaminaza, colinesteraza, aldolaza și fosfataza alcalină), precum și variația acestor valori față de martori și în funcție de durata tratamentului sînt prezentate în tabelul nr. 1 și în fig. nr. 1, 2, 3, 4, 5 și 6.

Din tabelul și graficele alăturate reiese că prin administrarea dozei zilnice de 8 mg/kg corp de codeină, activitatea enzimelor respective prezintă o modificare semnificativă la început, ca după 10 zile să se constate o tendință spre normalizare. Acest fenomen ar putea fi legat de toleranța dobândită față de codeină (1).

În cazul LDH (fig. nr. 1) valoarea maximă a activității enzimaticice se observă la 4 ore de la începerea tratamentului. După 24 de ore are loc o scădere a activității, care ajunge la un nou maxim la 48 de ore de la administrare, prezentînd apoi o scădere pronunțată pînă la a 10-a zi de tratament. După a 10-a zi urmează o scădere continuă pînă la normalizare, ce este atinsă în ziua 30 de la începerea administrării codeinei.

Din tabel reiese că prima valoare a activității maxime reprezintă mai mult decît dublul valorii observate la șobolanii netratați, iar a doua valoare maximă, observată după 48 de ore, este de două ori mai mare comparativ cu cea a șobolanilor netratați.

Glutamicooxalaceticotransaminaza (fig. nr. 2) atinge un maximum la 24 de ore după prima administrare de codeină, scăzînd semnificativ pînă la a doua zi de tratament, ca ulterior să scadă în mod continuu, avînd o tendință spre normalizare.

Glutamicopiruvicotransaminaza (fig. nr. 3) s-a modificat în mod asemănător cu glutamicooxalaceticotransaminaza. În legătură cu variația activității trasaminazelor, trebuie menționat faptul că maximul activității observate la animalele tratate, GOT este aproape dublul valorii găsite la animalele netratate, iar GPT întrece numai cu 40% valoarea normală.

Aldolaza (fig. nr. 4) prezintă două valori maxime, la 4 ore și la 10 zile după prima administrare. Aceste două valori maxime corespund aproximativ cu dublul valorii de activitate obținută la animalele netratate. După 10 zile curba variației activității enzimaticice tînde spre normalizare. Această tendință este mai pronunțată începînd cu a 20-a zi de tratament, apropiindu-se de valorile normale după 30 de zile.

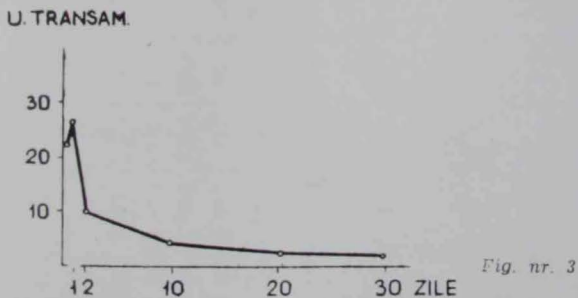
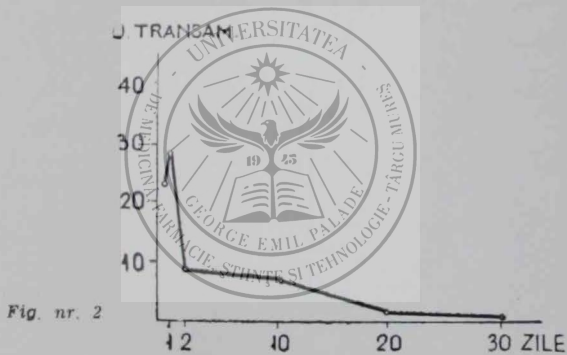
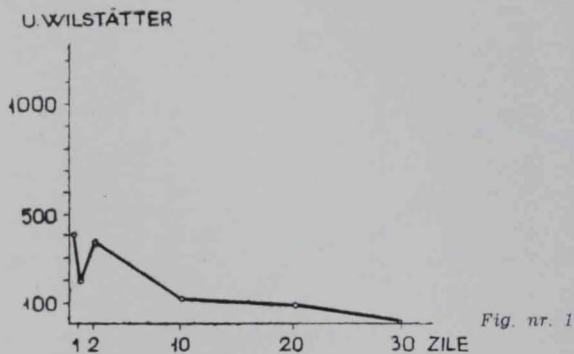
La colinesterază (fig. nr. 5) aspectul curbei variației activității enzimaticice este asemănător cu cel al aldolazei, cu excepția faptului că există o diferență mai mare între valorile maxime observate după 4 ore și după 10 zile de la administrarea primei doze de medicament. Revenirea la normal se observă și în acest caz. Cele două diferențe maxime ale activității acestei enzime depășesc cu 15%, respectiv cu 10% valorile obținute la animalele netratate.

Fosfatarea alcalină (fig. nr. 6) prezintă o variație maximă la 4 ore după prima administrare, ca ulterior să scadă brusc pînă la a doua zi de tratament, urmată de o scădere continuă spre normalizare, ce are loc după a 30-a zi de la începerea tratamentului. Diferența maximă corespunde creșterii activității acestei enzime la o valoare mai mare decît dublul activității observate în cazul animalelor netratate.

Pe baza datelor tabelului nr. 1 se poate constata deci următoarea ordine de sensibilitate a enzimelor studiate la administrarea codeinei în doze mici: fosfataza alcalină > aldolaza > LDH > GOT > GPT > colinesteraza. Raportul GOT/GPT, indiciu important în afecțiunile hepatice, este subunitar atît la animalele netratate, cît și la cele tratate, crescînd în timpul tratamentului pînă la a doua zi în cazul animalelor tratate. După 48 de ore valoarea raportului este aceeași la ambele categorii de animale.

Creșterea activității transaminazelor hepatice indică o afectare a metabolismului proteic (17, 18), care ar putea fi o urmare a reducerii proceselor metabolice energetice sub acțiunea codeinei. Acest fapt contribuie la creșterea paralelă a activității LDH hepatic, fenomen semnalat și de Hanss și colaboratorii în cazul administrării unor excitanți (19). Celula hepatică ar putea să compenseze, cel puțin parțial, prin activarea reacțiilor de transami-

SĂRA ADĂM ȘI COLAB.: STUDIUL ACȚIUNII CODEINEI
ASUPRA ACTIVITĂȚII UNOR ENZIME DIN FICATUL DE ȘOBOLAN



SARA ADAM ȘI COLAB.: STUDIUL ACȚIUNII CODEINEI
ASUPRA ACTIVITĂȚII UNOR ENZIME DIN FICATUL DE ȘOBOLAN

U CONV

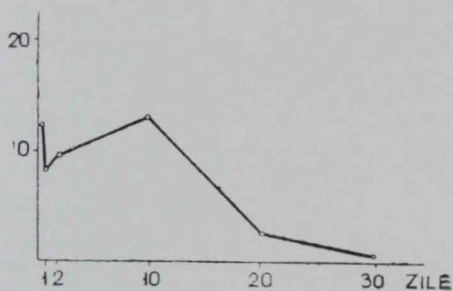


Fig. nr. 4

U COLINEST

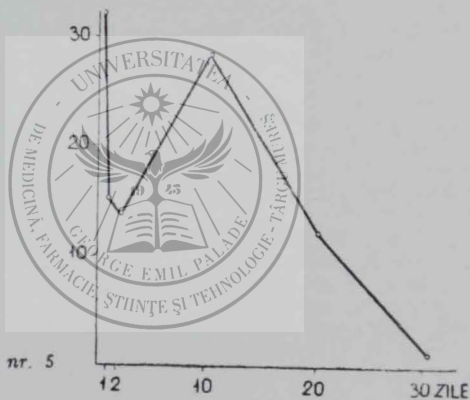


Fig. nr. 5

U BODANSKY

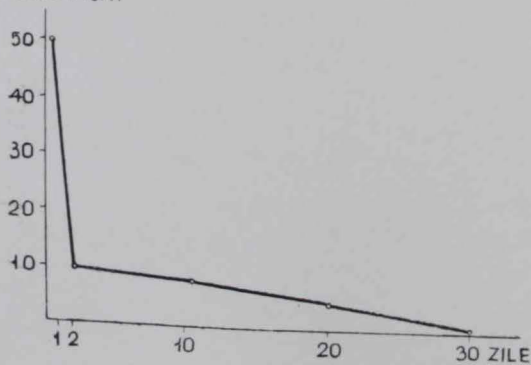


Fig. nr. 6

Tabletul nr. 1

Variația activității unor enzime hepatice mai importante sub acțiunea administrării codeinei în doza zilnică de 8 mg/kg corp în funcție de durata tratamentului

| Enzima | La 4 ore după prima adm. | | Diferența | La 24 de ore după prima adm. | | Diferența | La 48 de ore după prima adm. | | Diferența | La 10 zile după prima adm. | | Diferența | La 20 de zile după prima adm. | | Diferența | La 30 de zile după prima adm. | | Diferența |
|------------------|--------------------------|-------|-----------|------------------------------|-------|-----------|------------------------------|-------|-----------|----------------------------|-------|-----------|-------------------------------|-------|-----------|-------------------------------|-------|-----------|
| | T. | NT. | | T. | NT. | | T. | NT. | | T. | NT. | | T. | NT. | | T. | NT. | |
| LDH | 802,2 | 386,0 | 416,0 | 948,3 | 756,0 | 192,3 | 756,0 | 378,0 | 378,0 | 396,8 | 283,0 | 113,8 | 463,2 | 378,0 | 85,0 | 189,0 | 189,0 | 0,0 |
| GOT | 67,5 | 44,7 | 22,8 | 64,8 | 36,0 | 28,8 | 57,3 | 32,3 | 25,0 | 61,7 | 57,3 | 3,8 | 61,7 | 60,0 | 1,7 | 47,1 | 46,0 | 1,1 |
| GPT | 132,0 | 110,1 | 21,9 | 109,8 | 83,3 | 26,6 | 73,0 | 42,3 | 30,7 | 113,0 | 108,0 | 5,0 | 130,7 | 128,0 | 2,7 | 124,8 | 122,3 | 2,5 |
| Aldolaza | 20,2 | 7,5 | 12,7 | 35,1 | 27,0 | 8,1 | 30,4 | 12,5 | 17,9 | 25,0 | 11,7 | 13,3 | 10,9 | 8,5 | 2,4 | 8,5 | 9,2 | 0,7 |
| Coll-nesterezaza | 262,0 | 225,0 | 37,0 | 390,0 | 375,0 | 15,0 | 389,0 | 345,0 | 44,0 | 398,9 | 280,0 | 28,8 | 393,0 | 380,0 | 13,0 | 386,4 | 384,4 | 2,0 |
| Fosfataza alc. | 87,4 | 36,6 | 50,8 | — | — | — | 96,1 | 85,6 | 10,5 | 81,3 | 72,7 | 8,6 | 98,9 | 94,0 | 4,9 | 85,5 | 85,5 | 0,5 |
| GOT/GPT | 0,58 | 0,40 | — | 0,59 | 0,43 | — | 0,61 | 0,58 | — | 0,54 | 0,53 | — | 0,47 | 0,46 | — | 0,37 | 0,37 | — |

T = lotul tratat
NT = lotul netratat

nare o reducere a obținerii de energie, determinată de tulburarea altor căi metabolice.

Fosfataza alcalină hepatică s-a dovedit a fi cea mai sensibilă la acțiunea codeinei, fapt semnalat și în cazul unor intoxicații cu medicamente (20).

Creșterea activității aldolazei la animalele tratate ar putea fi corelată cu o stimulare a utilizării glucozei prin glicoliză sub acțiunea codeinei sau a morfinei rezultate la metabolizarea ei (17, 21). Aldolaza hepatică fiind o proteină cu multe grupări —SH libere, codeina ar putea influența activitatea ei prin formarea unui conjugat peptidic. In vitro s-a arătat posibilitatea formării unui astfel de conjugat între glutation, morfină și codeină (22).

Rezultatele obținute la determinarea colinesterazei în ficatul de șobolan arată că, sub influența tratamentului cu codeină în condițiile arătate, nu au loc modificări importante ale activității acestei enzime

Sosit la redacție: 24 martie 1972.

Bibliografie

1. MOGOȘ GH.: *Viața Med.* (1965), 12, 18; 2. FODOR O., BARBARINO D., GRIGORAȘ D.: *Studii și cercet. de biochimie* (1966), 9, 3, 325; 3. BENHAMON I. P., BERTHELOT P., FAUVERT R.: *Rev. Prat.* (1962), 12, 6, 583; 4. CEAUȘU E. M., TORJESCU V.: *Viața Med.* (1967), 4, 263; 5. MIHĂILESCU N., KÖPPICH F., KLEIN S., STRĂINU VIORICA: *Viața Med.* (1968), 15, 10; 6. CLARKE E.G.C.: *Isolation and Identification of Drugs*, The Pharmaceutical Press, London, 1969; 7. LANGE P.: *Die Pharmazie* (1968), 123/78, Pharmaz. Praxis 192; 8. LINDY S., KONTTINEN A.: *Clin. Chim. Acta* (1966), 14, 15, 9; 9. LINDY S., KONTTINEN A.: *Am. Journ. Cardiol.* (1967), 19, 563; 10. KONTTINEN A., LINDY S.: *Clin. Chim. Acta* (1967), 16, 377; 11. KONTTINEN A., LINDY S.: *Acta Med. Scand.* (1967), 181, 513; 12. REITMAN S., FRANKEL S.: *Am. J. Clin. Path.* (1957), 28, 56; 13. HESTRIN S.: *J. Biol. Chem.* (1949), 18, 249; 14. J. DE LA NUERGA, YESINICK G., POPPER H.: *Amer. J. Clin. Pathol.* (1952), 22, 126; 15. TOVARNITKI-VOLNISKAIJA: *Bul. M.S.P.S.* (1959), 11, 8, 14; 16. BODANSKY M.: *J. Biol. Chem.* (1933), 101, 93; 17. CHRISTENSEN H. N.: *Ann. Rev. Biochem.* (1953), 22, 233; 18. HENLEY K. S., WIGGINS H. S., POLLARD K. M., DULLAERT S.: *Gastroenterology* (1959), 36, 1; 19. HANSS W. H., LEPPELMANN H. J., MELANIK H.: *Klin. Wschr.* (1957), 35, 957; 20. BRECHT W., KÜNKELE J.: *Klin. Wschr.* (1960), 38, 936; 21. PATRICK W., DODGE A. E., TAKEMORI: *Biochemical Pharmacology* (1968), 18, 8, 1873; 22. MISRA A. L., WOODS L. A.: *Nature* (1970), 19, 1226.

Disciplina de fizică farmaceutică (cond.: șef de lucrări B. Barabás) și Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. L. Adam, doctor farmacist) ale I.M.F. Tîrgu Mureș

CONTROLUL BACTERIOLOGIC AL EMULSIILOR FARMACEUTICE PRIN METODA ÎMPRĂȘTIERII RADIĂȚIEI LASER

M. Olariu, Zamfira Csath

Aplicarea metodei împrăștării luminii monocromatice la studiul emulsiilor care conțin adeseori și microorganisme vii se poate face ușor, avînd la dispoziție rezultatele obținute recent (1—7), prin aplicarea acestei metode la studiul suspensiilor apoase de bacterii. Dacă din punct de vedere experimental metoda de lucru și aparatura rămîn aceleași, aspectul teoretic este totuși