

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

CONTRIBUȚII LA PREPARAREA UNEI SOLUȚII AURICULARE DE STAMICIN

dr. *Eva Szánthó*, dr. *L. Ádám*, dr. *Iolanda Geréd*, dr. *L. Domokos*

Stamicinul (Nystatinum, Mycostatin) este frecvent utilizat în otorinolaringologie, mai ales în cazuri de otomicoză cînd tratamentul curativ este numai local, neexistînd încă nici un medicament care să acționeze pe cale generală. Stamicinul se folosește sub formă de unguent sau suspensie apoasă în concentrație de 500.000—1.000.000 U. I./10 g unguent sau suspensie (1, 2).

Deoarece aplicarea auriculară a unguentului este anevoioasă, iar în locul suspensiei se preferă un preparat neapos, ne-am propus să încercăm prepararea unei soluții de Stamicin, cu o stabilitate corespunzătoare pentru instilații în conductul auditiv.

În cursul lucrării am urmărit două obiective:

— alegerea solvenților adecvați, în care să se dizolve cel puțin 3 g/100 g Stamicin (aproximativ 100.000 U. I./g);

— urmărirea în timp a stabilității Stamicinului dizolvat în diferiți solvenți, prin determinarea activității antimicotice a soluțiilor.

Alegerea solvenților corespunzători

Referitor la solubilitatea Stamicinului în diferiți solvenți literatura de specialitate consemnează puține date chiar și acestea fiind contradictorii (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). De aceea am încercat o serie de solvenți care ar putea fi utilizați sub formă de instalații auriculare.

Solvenții în care am încercat dizolvarea unei cantități de 3 g Stamicin (Nystatin, Chinoin, Seria 711212), în 100 g lichid la temperatura camerei (25°) sînt cuprinși în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Posibilitățile de dizolvare a 3 g Stamicin în 100 g solvent

Denumirea solventului	Solubilitatea Stamicinului și aspectul soluțiilor	
	Dizolvare la 25 °C	Aspect după 7 zile de conservare
Etilenglicol	ușor solubil	portocaliu, sediment gelatinos
Propilenglicol	solubil	portocaliu, limpede
Etilenglicol+propilenglicol (6+4)	ușor solubil	portocaliu, limpede
Etilenglicol+propilenglicol (8+2)	ușor solubil	portocaliu, sediment gelatinos
Trietanolamină	solubil	galben-roșietic perfect limpede (f. viscos)
Propilenglicol+trietanolamină (7+3)	ușor solubil	portocaliu, limpede
Propilenglicol+trietanolamină (8+2)	ușor solubil	portocaliu, limpede
Propilenglicol+trietanolamină (9+1)	ușor solubil	portocaliu, limpede
Propilenglicol+alcool+trietanolamină (4+3+3)	solubil	portocaliu, transparent
Propilenglicol+alcool+trietanolamină (5+3+2)	solubil	portocaliu, limpede
P.E.G. 200	solubil	roșietic, limpede
P.E.G. 300	solubil	portocaliu, f. slab opalescent
P.E.G. 400	parțial solubil	portocaliu, suspensie
P.E.G. 200+alcool (7+3)	parțial solubil	—
P.E.G. 400+alcool (7+3)	parțial solubil	—
P.E.G. 400+propilenglicol (2+8)	parțial solubil	—
P.E.G. 200+etilenglicol (2+8)	ușor solubil	roșietic, transparent
Glicerin	parțial solubil	portocaliu, suspensie
Glicerin formal	parțial solubil	—
SPAN 80	practic insolubil	—
SPAN 85	practic insolubil	—
n-propilalcool	practic insolubil	—
izo-propilalcool	practic insolubil	—
n-butil-acetat	practic insolubil	—
Aceton	practic insolubil	—
Acetat de etil	practic insolubil	—

Din tabelul nr. 1 reiese că în glicoli precum și în trietanolamină se poate dizolva cantitatea de Stamicin menționată (3%). Soluția în trietanolamină era foarte viscoasă de la început, iar soluția cu etilenglicol s-a

gelificat în timpul depozitării. În decursul depozitării, la toate soluțiile s-a format un mic sediment pufos, care se dispersează ușor la agitare.

În continuare am urmărit stabilitatea antibioticului dizolvat în acești solvenți, prin determinarea microbiologică a activității antimicotice a soluțiilor respective la 24 de ore după preparare, apoi la 7—14—21 și 28 de zile.

Controlul activității antimicotice a soluțiilor

S-au controlat două serii de soluții: una menținută la temperatura camerei, ferită de lumină și o serie păstrată în frigider.

Determinarea activității antimicotice s-a efectuat prin metoda difuziometrică, folosind ca microorganism-test *Saccharomyces cerevisiae*, prevăzut în Suplimentul III al Farmacopeei Române, Ed. a VIII-a indicat și de alte farmacopee (7, 8, 9). Soluțiile s-au diluat cu propilenglicol până la o concentrație de 1 mg/ml, din care s-a aplicat câte 0,01 ml pe o rondelă din hirtie de filtru. Ca standard s-a folosit antibioticul din aceeași serie de fabricație ca și cel utilizat la prepararea soluțiilor, dizolvat în propilenglicol în momentul determinării. În fiecare cutie Petri s-au aplicat alternativ trei runde de probă și trei cu soluția martor, folosind câte 2 cutii pentru fiecare soluție. După o incubare de 18—20 ore s-a măsurat diametrul zonelor de inhibiție, s-a făcut media a 6 probe și s-a raportat la media diametrelor de inhibiție produse de soluția martor.

Rezultatele sint redete în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Diametrul zonei de inhibiție în % față de solventul standard

Solventul utilizat	Preparate păstrate la temperatura camerei				Tinut în frigider
	24 ore	7 zile	21 zile	28 zile	14 zile
Etilenglicol	100,0	89,0	78,0	—	96,0
Propilenglicol	95,5	91,4	81,2	77,0	94,9
Etilenglicol+propilenglicol (6+4)	96,5	92,6	76,8	—	91,8
Etilenglicol+propilenglicol (8+2)	95,0	87,8	79,8	—	90,4
Trietanolamină	97,0	75,3	65,5	—	93,8
Propilenglicol+trietanolamină (7+3)	88,0	77,6	54,3	—	89,3
Propilenglicol+trietanolamină (8+2)	98,2	87,0	68,0	—	82,0
Propilenglicol+trietanolamină (9+1)	92,7	93,4	70,2	—	87,8
Propilenglicol+alcool+trietanolamină (4+3+3)	97,2	86,8	69,7	—	84,8
Propilenglicol+alcool+trietanolamină (5+3+2)	88,0	87,3	71,7	—	81,7
P.E.G. 200	81,8	—	76,4	—	—
P.E.G. 300	90,8	—	79,5	—	—
P.E.G. 400	88,3	—	80,0	74,6	—
Etilenglicol+P.E.G. 200 (8+2)	98,5	82,0	79,0	—	86,0

Menționăm că din solvenții utilizați, diluați cu propilenglicol în mod analog cu probele, am aplicat câte 0,01 ml pe cție o rondelă din hirtie de filtru în fiecare cutie Petri. Acestea nu au inhibat creșterea microorganismului-test.

Din datele tabelului nr. 2 se poate constata că toate soluțiile au o stabilitate limitată. La temperatura camerei, chiar după o săptămână au apărut diminuări însemnate în activitatea antimicrobică, ceea ce reiese din diametrele zonelor de inhibiție care au scăzut pînă la 75,3% față de soluția standard. Cele mai corespunzătoare s-au dovedit soluțiile obținute cu etilenglicol, propilenglicol și cu amestecul lor în proporție de 6+4.

La seria menținută în frigider, la 14 zile după preparare, rezultatele au fost mai satisfăcătoare decît la cealaltă serie după 7 zile de depozitare.

Și la această serie, soluțiile cu propilenglicol și etilenglicol s-au dovedit cele mai stabile preparate.

Deoarece soluțiile cu etilenglicol s-au gelificat, iar dizolvarea Stamicinului în propilenglicol este puțin mai anevoioasă, amestecul acestor doi solvenți în proporție de 6+4 pare a fi cel mai corespunzător vehicul dintre cele experimentate.

Concluzii

1. Soluțiile de Stamicin 3% se pot obține cu glicoli, trietanilamină și cu amestecurile acestor solvenți.

2. Stabilitatea în timp a soluțiilor este destul de limitată, chiar dacă sînt menținute în frigider.

3. Solventul cel mai corespunzător pare a fi amestecul de etilenglicol și propilenglicol (6+4). Termenul de valabilitate a acestei soluții este de maximum 7 zile, dacă se ține la temperatura ambiantă, și 14 zile, dacă se menține la o temperatură de sub +5° C. *

Sosit la redacție: 10 octombrie 1973.

Bibliografie

1. Constantinescu Fl., *Midan Florica: Oto-rino-laringologie* (1972), 3, 211; 2. Duminică A.: *Oto-rino-laringologie* (1972), 3, 21, 7; 3. Rosenfeld C. S., Rostovseva L. L., Baikina I. M., Trahtenberg D. M., Holhov A. S.: *Antibiotiki* (U.R.S.S.), (1963), 3, 201 (cit. de Toma M. P.: *Antibiotice caiet documentar* 1970, 2, 42); 4. Toma M. P.: *Antibiotice caiet documentar* (1970), 2, 42; 5. Tsay I. S., Shen Wu., T. Y., Liang S., Poa C. C., Chang B. Y.: *Antibiotiki* (U.R.S.S.), (1959), 4, 23 (cit. 4); 6. Weiss I.: *Antibiotics and Chemotherapy* (1957), 7, 374; 7. * * * *United States Pharmacopeia*, Ed. XVII, 1963; 8. * * * *Pharmacopée Française*, Ed. VIII, 1965; 9. * * * *Specifications pour le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques, Pharmacopée Internationale*, Ed. II. *Organization Mondiale de la Santé Genève*, 1967.

* Pe această cale mulțumim dr. A. Grépany pentru îndrumarea dată în domeniul specialității O.R.L.