

PERFEȚIONAREA CADRELOR

Oficiul farmaceutic regional Mureș-Autonomă Maghiară, Tg.-Mureș
(director: A. Kacsó) și Disciplina de farmacie galenică a I.M.F. Tg.-Mureș
(cond.: conf. Z. Hankó)

ANTIBIOTICE CU SPECTRU LARG DE ACȚIUNE ÎN RECEPTURĂ *

Adela Suciu, Zamfira Csath-Stinzel

Prepararea formelor farmaceutice cu antibiotice cu spectru larg de acțiune, sau cum li se mai spune „antibiotice majore“, este o problemă complexă.

În practica farmaceutică se tinde tot mai mult spre o cit mai bună rezolvare a acestei probleme, care depinde de o mulțime de condiții și anume: de locul și felul de aplicare a acestor antibiotice, de structura lor chimică și proprietățile fizico-chimice, de rezistența lor față de acțiunea diversilor factori externi, de specificul spectrului lor de acțiune și mai ales de condiția tehnologică, pe care trebuie s-o aibă orice formă farmaceutică cu antibiotice și anume, aceea de a asigura maximum de stabilitate și eficacitate antibacteriană a antibioticului și a menține concentrația terapeutică necesară a antibioticului în sine și țesuturi, pe un timp cât se poate mai îndelungat.

Pentru îndeplinirea tuturor acestor condiții, indiferent de forma farmaceutică, o deosebită importanță au și proprietățile solvenților întrebuințați, ale excipienților și substanțelor medicamentoase, precum și respectarea condițiilor de aseptie în cursul preparării.

Specialitățile cu antibiotice, singure, nu pot satisface nevoile practicii curente, luând în considerare faptul că în terapia modernă se tinde spre o individualizare pe scară tot mai largă a tratamentelor, ceea ce duce inevitabil la creșterea numărului preparatelor magistrale. Pe lângă aceasta, preparatele magistrale cu antibiotice mai au avantajul că se pot prepara în cantități mici, necesare administrării de la una pînă la cinci zile, asigurând o acțiune optimă și neoferind substanței active posibilitatea de descompunere.

Pentru toate aceste motive, prepararea formelor farmaceutice magistrale cu antibiotice, în număr mare și variat, este necesară și se poate face chiar în condițiile din oficiu, ținându-se seama de condițiile optime de preparare.

Vom trata problemele legate de prepararea formelor magistrale cu antibiotice în grupe pe forme farmaceutice.

Colirele. Soluțiile oftalmice cu antibiotice au trezit în ultimul dece-

* Lucrarea a fost prezentată la șed. U.S.S.M., Secția de farmacie, Tg.-Mureș, la 29 aprilie 1965.

niu mult interes în tehnica farmaceutică. Numărul acestor medicamente a crescut foarte mult, dînd naștere la multe variante.

Colirul cu cloramfenicol este oficial în F. R. VIII și addendumul farmacopeii daneze. Solubilitatea cloramfenicolului fiind de 1:400 în apă, iar în terapeutică cerîndu-se soluții mai concentrate, s-a căutat să se obțină o solubilitate mai mare prin ajustarea pH-ului (21). Cel mai bun pH pentru colirele cu cloramfenicol este de 7—7,3.

Începînd cu descoperirea lui, cloramfenicolul s-a dovedit a fi o substanță puțin stabilă în mediu apos. După Cluzel (23) gradul de hidroliză crește o dată cu concentrația în cloramfenicol a preparatului, cu pH-ul și cu temperatura de sterilizare, iar majoritatea substanțelor tampon favorizează acest proces. Cluzel a cercetat stabilitatea unei soluții cu conținut de cloramfenicol, PEG 1500, acid boric, borax, clorură de sodiu și apă, avînd pH-7,1. Soluțiile filtrate pe membrană sterilizantă și conservate la 37° și 50° s-au controlat din punct de vedere al descompunerii. Este foarte interesant faptul că dozarea spectrofotometrică n-a arătat de-gradare, pe cînd determinările colorimetrice și microbiologice au pus în evidență o scădere a conținutului în cloramfenicol care se accentuează cu timpul. Deci, în concordanță cu cercetările altor autori (24, 25, 26, 27), se preconizează prepararea extemporanee a formelor galenice cu cloramfenicol.

În terapia oftalmologică se întrebuintează soluții de 0,25%—0,50%. În concentrații de 0,25% se poate prepara prin simplă dizolvare a substanței în soluție sterilă de clorură de sodiu 9%.

Cînd concentrația antibioticului depășește 0,25%, se va face solubilizarea substanței într-un tampon de borat de sodiu + acid boric. Dăm ca exemplu următoarea formulă, după W. Horsch (8):

Chloramfenicolum	0,50
Acid boricum	1,11
Natr. boracic.	0,19
Natr. chlorat.	0,22
Aqua dest. steril. ad.	100,00

Este foarte important ca la prepararea acestui colir să se asocieze și un conservant (nipagina, cloretona, alcool trichlorisobutyllic) deoarece preparatele lichide cu cloramfenicol se inactivează rapid în prezența microorganismelor. Formula cea mai acceptabilă, din toate punctele de vedere, ar fi după unii autori (3) următoarea:

Chloramfenicolum	0,05	I
Alcohol trichlorisobutyllic	0,01	II
Natr. boracic.	0,03	III
Acid. boric.	0,16	IV
Aqua dest. ad.	10,00	V

Prepararea. Se dizolvă în apă prin slabă încălzire III și IV. În soluția caldă se dizolvă I și II. Se filtrează, se eliberează de preferință în flacon picător sterilizat, sticlă neutră și de culoare închisă. Astfel elaborat, colirul se poate prepara și în cantități mai mari, fiind conservabil timp de 5 luni.

În colirele cu ulei vegetal cloramfenicolul se dizolvă în proporție de 1%. Stabilitatea și activitatea acestui colir pot fi menținute chiar pînă la 9 luni.

Din grupa antibioticelor, derivați ai tetraciclinei, se folosesc în practica farmaceutică colirele de clortetracilină (Aureociclina) și colirele de oxitetracilină (Teramicina). Deoarece sărurile tetraciclinei se descompun

repede în soluție apoasă (chiar în mediu neutru), descompunerea este și mai rapidă în mediu alcalin; aceste colire se prepară ex tempore.

Aureociclina în soluție apoasă are pH-ul 2,8—2,9 la care pH rămâne stabil. Desigur că un pH atât de acid este iritant pentru mucoasa oculară. Pe de altă parte, dacă se ajustează pH-ul, colirul își pierde activitatea în decurs de 24 ore. Acest colir se poate prepara numai dacă se livrează separat o soluție de aureociclina, care se amestecă în momentul întrebuintării cu o soluție tampon, care-i conferă totodată și izotonia. Ex:

Aureociclinum	0,10
Natr. chlorat.	0,10
Natr. boracic.	0,10
Aqua dest.	20,00

Se dizolvă aureociclina în 10 ml apă sterilizată, în flacon de sticlă colorată, în prealabil sterilizat, iar clorura de sodiu și boraxul în restul de 10 ml apă. La întrebuintare se amestecă un număr egal de picături din ambele flacoane. Astfel preparat, colirul se conservă timp de 6 zile. Soluțiile de aureociclina se infectează foarte repede cu *Candida albicans*.

Colirul cu teramicină (Tetran, Oxitetraciclin), ca și cel de aureociclina, se prepară de obicei în concentrație de 0,50%. pH-ul acestei soluții este de 2.5. Numai la acest pH antibioticul este stabil (maximum 30 de zile).

Pentru obținerea unui colir izotonic și izohidric se poate utiliza următoarea formulă:

Oxitetraciclin. hydrochloric.	0,05
Natr. chlorat.	0,05
Natr. boracic.	0,05
Aqua dest.	10,00

Dacă se prepară într-un singur flacon, se conservă 2—3 zile, datorită pH-ului aproape neutru, iar dacă se prepară în condițiile arătate la colirul cu aureociclina, stabilitatea colirului este de cca. 30 de zile.

Deoarece soluțiile oftalmice cu teramicină produc precipitare prin hidroliză în momentul dizolvării sau la 24—48 ore după dizolvare, iar soluția sau precipitatul se colorează în brun sau verzui și colirul produce o senzație usturătoare pe mucoasa oculară, după cercetările care s-au făcut de către unii autori (18) s-a ajuns la concluzia că soluția tampon cea mai corespunzătoare este următoarea:

se prepară două soluții separate:

Acid. boric.	1,00	Natr. boracic	1,00
Aqua dest.	97,00	Aqua dest.	97,00
Sol. fenomerborat	2,00	Sol. fenomerborat	2,00

Se iau 5 grame din prima soluție în care se dizolvă 0,01 piro-sulfid de sodiu. Se completează cu 5 grame din soluția nr. 2, în care s-a dizolvat 0,05 g Tetran.

Colirul obținut are un pH de 6,95 care după 6 zile trece la 6,8, nu produce senzație de usturime și colorarea intervine mai lent.

După W. Horsch și Wagler (10) colirul de clorhidrat de oxitetraciclină trebuie preparat zilnic. Se dă următoarea formulă:

Terramycin	0,02
Natr. boracic.	0,02
Natr. chlorat	0,024
Aqua dest. ad.	4,00
(proaspăt distilată)	

În F. R. ed. VIII. a devenit oficial colirul cu cloramfenicol 0,5% în soluție tampon de borax-acid boric, cu limită de utilizare de 12 zile, și colirul cu clorhidrat de clortetraciclină 1%, preparat cu uree, cu aceeași limită.

Se va evita asocierea oxitetraciclinei cu penicilină și substanțe alcaline sau care hidrolizează alcalin. De asemenea s-a observat o acțiune antagonistă și cu streptomycină. Grupa tetraciclinelor are o acțiune sinergică cu cloramfenicol, eritromicină, dar nu chiar o acțiune netă (15). Se pot însă bine combina cu preparate de sulfamidă.

Din cauza greutatea de preparare a colirelor cu antibiotice, în străinătate se aduc în comerț fiole conținând pulvere de antibiotic preparat cu conservant și izotonizant, care se dizolvă ex tempore, dând colirul respectiv. De asemenea se găsesc și preparate tipizate.

M. L. Joubert și P. Chambou (12) au constatat că atât stabilitatea teramicinei cit și cea a aureomicinei și a cloramfenicolului este mai mare în ulei de olive sau arahide, cit și într-un ulei interesterificat cu proprietăți hidrofiele. Astfel, teramicina și cloramfenicolul își păstrează activitatea chiar timp de 9 luni, iar aureociclina și tetraciclina își pierd o parte din activitatea abia în luna a treia.

Dintre soluțiile cu antibiotice cu spectru larg de acțiune pentru uz extern, enumerăm picăturile de nas cu cloramfenicol 5% în propilenglicol. Este adevărat că soluțiile în propilenglicol se închid la culoare prin expunere la aer, dar se pare că aceste schimbări de culoare nu duc la o scădere a activității antibioticului (10). În prezent propilenglicolul este contraindicat atât fiziologic cit și farmacologic (39).

Mai există picăturile de urechi cu teramicină, care se prepară în glicerină sau propilenglicol în proporție de 5%, printr-o slabă încălzire.

D. Monciu și colab. (29) au studiat posibilitatea preparării unor soluții apoase de aureomicină, depășind procentul de solubilitate citat în literatură. Astfel s-au întocmit 3 formule magistrale de soluții apoase, destinate aplicării externe (ORL), cu concentrații de 1,5% aureomicină, preparate cu Tween 20 și 3% aureomicină, în prezența antipirinei. Soluțiile au fost stabile timp de 10 zile, având pH-ul între 4,5—5.

Soluția de cloramfenicol 1% pînă la 2% se utilizează sub forma de instilații în fistule, infiltrații peri- și intrafocal, în tratamentul osteitelor și osteomielitelor cronice fistulizate, în unele cazuri chiar asociind această soluție cu hidrocortizon.

În tratarea bolilor căilor respiratorii se folosesc în terapeutică modernă soluții de aureociclina 0,50 g dizolvată în 5 ml alcool de 30% (soluția are un pH alcalin); soluții de teramicină preparate în soluții de clorură de sodiu 9% (concentrația teramicinei se alege după caz); soluții de cloramfenicol 2%. Toate acestea se administrează sub formă de *aerosoli*. Ele se inactivează repede, de aceea se prepară la nevoie.

Alte forme farmaceutice cu aceste antibiotice sînt *prafurile pentru uz intern* cu efect general care se împart în capsule operculate, și *prafuri pentru uz extern* cu acțiune locală sau pudre care se prepară cu substanțe diluante, lactoză, talc, cu diferite antibiotice, cu sulfamide. Pudra cu teramicină conține de obicei 30 mgr pe gram de pudră compusă (de obicei din lactoză sterilă), pulbere de cloramfenicol asociată cu

hidrocortizon pentru pansament biologic, tablete vaginale, pastile, paste de dinți, unguente oftalmice.

Mai mulți autori (28) au efectuat cercetări comparative între conținutul în cloramfenicol al serului sanguin în cursul tratamentului parenteral și peroral. Ei au constatat că substanța administrată i. m. nu atinge în sine concentrații atât de mari ca în cazul întrebuintării perorale.

Dintre formele farmaceutice lichide pentru uz intern cu oarecare perspectivă menționăm picăturile și siropurile cu antibiotice întrebuintate în pediatrie.

Una dintre formule pentru picături ar fi următoarea:

Terramycin	2,50	sau	Terramycin	0,10
T-ra cort. aurant.	1,00		Acid ascorbicum	0,043
Sol. saccharin. 2,5 ^o / ₁₀₀	3,00		Aqua dest.	5 ml
Acid mur. dil.	0,20			
Spir. dil. 45 ^o / ₁₀₀ ad.	20,00			

În prima formulă soluția este mai concentrată de 10^o/₁₀₀, considerându-se totuși numai de 10%. pentru a asigura această concentrație și a treia zi de la folosire. Soluția are un pH de 1,9, iar 10 picături din aceasta corespund la 22 mg teramicină; 1 ml are 45 picături, deci 100 mgr teramicină.

Timp de 5 zile soluția nu se tulbură. O corectare a gustului amar este aproape imposibilă. S-au încercat o mulțime de corigenți, dar fără nici un rezultat. Se conservă numai timp de 3 zile, în sticle colorate și la rece.

Preparate mai stabile și ale căror gust poate fi mai bine mascat sînt suspensiile orale. Dăm mai jos următoarea formulă:

Terramycin	10,80		Vanillinum	1,50	IV
Aqua dest.	40,00	I	, Spir. conc.	13,00	IV
Sir. simplex	80,00	II	Natr. acetikum	4,20	
Mucilago Aethoxozi 8 ^o / ₁₀₀	40,00	III	Aqua dest.	10,00	V
Lecithinum	0,50				

200 gr din această suspensie conțin 10 gr teramicină-bază, 1 ml conține 50 mgr, iar o linguriță 250 mg teramicină-bază. Pe semnătură (etichetă) se trece obligatoriu „A se agita înainte de întrebuintare“, „A se păstra la rece și ferit de lumină“. Se păstrează numai o săptămână.

Modul de preparare: soluția nr. I, încălzită cel mult la 50° timp foarte scurt, se amestecă cu II și III. Se adaugă soluția nr. IV. Se încălzește puțin pe baia de apă, adăugîndu-se din soluția nr. V. Precipitarea teramicinei-bază se observă puțin o slabă tulburare: pH-ul soluției este de 4.3 (10).

Suspensiile cu antibiotice se folosesc și în bolile tractului gastro-intestinal, dar prezintă mare avantaj mai ales în pediatrie, unde administrarea drajeurilor sub o anumită vîrstă e contraindicată.

Cloramfenicolul se folosește mai puțin sub formă de siropuri sau soluții. Prin esterificarea cloramfenicolului s-a ajuns la chloramfenicol 3-sterogyl glicolat (19) care și-a pierdut gustul amar și proprietățile de dizolvare în apă. Acest preparat al fabricii Boeringer este mai activ decît palmitatul de cloramfenicol, fiind în același timp un cloramfenicol fără gust și prezintă deci avantaje în pediatrie. A. Rub-Saidac și colab. (5) au elaborat două preparate cu suspensii perorale de stearat de cloramfenicol (siropuri pentru copii), unul zaharat pe bază de sirop cu agar, celălalt nezaharat cu pulpă uscată de mere. Preparatele sînt stabile timp de 1 an, atît în privința sistemului dispers. cît și al activității terapeutice. Controlate din punct

de vedere chimic și microbiologic, siropurile au avut un efect terapeutic corespunzător

Supozitoarele și ovulele. Printre formele farmaceutice un loc însemnat îl ocupă supozitoarele, atât în tratamentele locale cât și generale.

În domeniul acestor forme, ultimele cercetări s-au îndreptat spre perfecționarea metodelor de preparare, în funcție de bazele necesare și de proprietățile substantelor încorporate. S-au cercetat noi baze de supozitoare sintetice și semisintetice în vederea acțiunii optime a antibioticului. În general se întrebuintează supozitoare cu 0,125—0,250 g cloramfenicol.

C. Popescu, C. Brăileanu, S. Negoită (2), cercetind emulginul ca înlocuitor al untului de cacao, au preparat ovule cu hostaciclină și aureociclină; aceste ovule au avut acțiune corespunzătoare timp de o lună.

V. Ciocănelea și colab. (7) au studiat resorbția rectală a cloramfenicolului și streptomicii condiționată în supozitoare, având în vedere avantajele acestei căi de administrare și în domeniul antibioticelor. Supozitoarele cu cloramfenicol se întrebuintează în special pentru copii.

Ținând seama de unele lucrări (30, 31), care susțin că se pot atinge concentrații sanguine similare celor obținute pe cale orală, dacă se ia cu 25—50% mai mult decît ar fi necesar per os, se lînde la introducerea în uz a unor preparate tipizate și semioficinale de acest fel, fapt dovedit printre altele și de numeroasele cercetări de dozare (36, 37, 38, 9).

V. Ciocănelea și colab. au constatat că stabilitatea supozitoarelor de cloramfenicol, preparate cu unt de cacao și emulgin, se păstrează timp de 30 de zile. Supozitoarele tip suspensie, cu 0,20 cloramfenicol, au dat după 30 minute o concentrație sanguină maximă (6,5 mg/ml ser). Cercetătorii au dovedit posibilitatea aplicării supozitoarelor cu cloramfenicol în afecțiuni cu germeni sensibili la aceste concentrații.

Prin cercetările lor pe animale B. Kelentey și Stenszky (14) au dovedit de asemenea eficacitatea cloramfenicolului administrat pe cale rectală.

Mohamed A. Glafoor și Huych Lee C. (17) au determinat stabilitatea cloramfenicolului în diferite baze de supozitoare și anume în unt de cacao, în unt de cacao cu ceară galbenă, în Aerosol OT (dioctyl-sodium sulfosuccinat) și în baza de Carbowax. S-a constatat că acțiunea cloramfenicolului a fost stabilă timp de 6 săptămîni, mai ales în supozitoarele preparate cu bază de Carbowax, apoi în cele care conțineau Aerosol OT.

Higuchi și Marcus (16) au constatat că descompunerea cloramfenicolului în supozitoare depinde de concentrația ionilor de hidrogen.

După Hoest (17) prezența apei contribuie la descompunerea cloramfenicolului în supozitoare.

Fumaneri A. (34) publică proiectul unui formular galenic național italian, în care figurează și următoarele formule cu antibiotice majore:

Supozitoare cu cloramfenicol (pentru pediatrie)

Cloramfenicol levogir 0,25

Excipient 1,50 pt. un supozitor.

Cutie cu 6 supozitoare.

S = 2 sau 3 supozitoare pe zi.

Se topește excipientul (se recomandă polietilenglicol) și se adaugă antibioticul amestecînd pînă la dizolvare.

Supozitoarele pentru adulți se prepară din 0,50 cloramfenicol.

Bujiuri cu cloramfenicol (0,25 sau 0,50). Se topește excipientul compus de pildă din:

Polietilenglicol 4000 6,00

Polietilenglicol monostearat 400 4,00,

amestecându-se în el cloramfenicolul pînă la topire, apoi se toarnă în forme.

W. Blissit (1) a cercetat acțiunea eritromicinei în diferite baze de supozitoare și anume: în unt de cacao, unt de cacao cu 1% Aerosol OT, părți egale de Carbowax 1500 și 4000 și într-o bază de supozitoare compusă din polioxyaethylen stearat cu 3% ceară albă, 5% apă și 0,50% Aerosol OT.

Acțiunea eritromicinei n-a scăzut nici după 5 luni în primele trei baze de supozitoare, pe cînd în ultima bază, acțiunea a scăzut simțitor.

Diferite sulfamide, laurilsulfatul de sodiu, urotropina, hialuronidaza etc. favorizează resorbția antibioticelor din supozitoare. Astfel s-a cercetat resorbția rectală la 12 antibiotice (în cercetări pe animale) cu și fără adaos de hialuronidază din baza de unt de cacao.

În toate cazurile hialuronidaza a îmbunătățit resorbția. De exemplu: la cloramfenicol resorbția ajunge la maximum încă în prima oră de la administrare, iar după 3—6 ore concentrația în sînge se menține la o valoare destul de mare. După 9 ore concentrația a fost aproape de două ori mai mare decît la lotul de control fără hidază (14).

Cercetările lui Averianova și colab. (33) au subliniat că utilizarea rectală a tetracinelor (tetracilină bază și clorhidrat) nu este mai prejos decît metoda obișnuită de administrare per orală. S-a observat și faptul că gradul de absorbție rectală a clorurilor este mai mare decît cel al tetracelinei și oxitetracelinei bază. Pe lîngă tratamentul afecțiunilor locale, un interes deosebit îl prezintă conținutul însemnat de tetracilină în uter și ovare, observat la administrarea supozitoarelor. Deci utilizarea acestora ar avea perspective în tratamentul proceselor inflamatorii ale organelor genitale.

Unguentele cu antibiotice găsesc aplicare în dermatologie, oftalmologie, oto-rino-laringologie, chirurgie etc.

Acțiunea lor terapeutică depinde de baza de unguent care trebuie să păstreze intacte proprietățile antibacteriene ale antibioticului respectiv, de tehnologia corectă a preparării, de condițiile de conservare și de ambalajul și felul de administrare a unguentului. Acțiunea lor poate fi locală (de suprafață), de penetrație sau de resorbție.

Bazele de unguente cu Tween 80 și ulei de ricin, sînt recomandate pentru unguentele oftalmice cu aureociclină și teramicină. Jousef (11) a constatat că 1% ween 20 contribuie la creșterea cedării cloramfenicolului și a tetracelinei din unguente, dar nu influențează difuziunea antibioticelor hidrosolubile (neomicina, streptomycină) din unguente.

Cedarea neomicinei s-a cercetat la 3 tipuri de baze de unguent: bază grasă (vaselină), bază lavabilă (amestec de polietilenglicoli) și bază emulsie O/A. Concentrația antibioticului în unguent a fost de 1%. Cercetînd preparatele cu metoda de determinare microbiologică s-a constatat că baza emulsie tip O/A și baza lavabilă au cedat mai ușor neomicina, decît baza grasă (32).

Pentru a obține o acțiune optimă în unguentele oftalmice lipofile cu antibiotice, unii autori preconizează ca substanța să fie fin dispersată și particulele să nu treacă de mărimea de 20 microni (20).

Ellö și colab. (22), cercetînd unguentele cu cloramfenicol de aceeași concentrație, preparate cu baze de diferite tipuri, au constatat că acțiunea crește o dată cu creșterea hidrofilității, deci resorbția din unguentele emulsii tip O/A este mai bună decît din grăsimi sau unguente emulsii A/O. O difuziune și mai pronunțată a cloramfenicolului s-a observat în gel de metilceluloză și Carbowax 1500

Unguentul oftalmic cu aureomicină și unguentul de cloramfenicol 0,50%—1% se pot prepara cu o bază care conține și gel de metilceluloză 4%. Antibioticul fin pulverizat se omogenizează treptat cu baza anhidră, avînd ca emulgator colesterolul și apoi tot treptat, se încorporează gelul de metilceluloză. Colesterolul im-

preună cu metilceluloza formează un film protector, care menține gradul de dispersiune inițial, absorbția devine mai lentă, având astfel un efect constant, de lungă durată.

Pentru uzul recepturii dăm mai jos câteva formule controlate în ceea ce privește stabilitatea antibioticului:

Chloramfenicolum	1,00	Chloramfenicol.	1,00	Chloramfenicol.	0,20
Aqua dest.	35,00	Propylenglicol.	1,20	Propylenglicol.	1,00
Ung. lanetti ad	50,00	Adeps lanae	15,00	Adeps lanae	0,70
DS. Emulsio		Cetiolan	5,00	Paraffinum liqu.	3,00
Chloramfenicoli		Vaselinum flavum ad	50,00	Alcohol cetylic.	0,30
		DS. Extern		Vaselinum	
				ophthalm. ad	10,00

Propilenglicolul are rolul de dizolvant, deci asigură o dispersie foarte fină a cloramfenicolului și împiedică în același timp o recristalizare a acestuia.

Kedvessy și *Bognár* (13) au cercetat acțiunea cloramfenicolului în mai multe baze unguente și anume:

I.	Chloramfenicol.	2,00
	Vaselinum	98,00

Cloramfenicolul a fost suspendat la rece în bază grasă, formată din hidrocarburi. Cloramfenicolul suspendat la cald recristalizează după răcire.

II.	Chloramfenicol	2,00
	Glicocol	5,00
	Aqua dest.	15,00
	Cera alba	5,00
	Adeps lanae	20,00
	Vaselinum	53,00

În această formulă cloramfenicolul a fost în prealabil dizolvat în glicocol, încorporat într-o bază emulsivantă.

III.	Chloramfenicol	2,00
	Ung. ophthalmic. simpl. hydrog.	
	(Ph. Hung. V)	98,00

Este un unguent tip suspensie. Se deosebește de formula II. prin cantitatea mare de apă emulsionată pe care o conține.

IV.	Chloramfenicol	2,00
	Propylenglicol	10,00
	Paraffin. solid.	12,00
	Paraffin. liqu.	26,00
	Adeps lanae	10,00
	Colesterolum	2,00
	Aqua dest.	38,00

Cloramfenicolul este dizolvat la cald în propilenglicol și apoi încorporat în baza emulsionantă.

V.	Chloramfenicol	2,00
	Propylenglicol	10,00
	Alcohol. cetylic.	4,00
	Lanolinum	5,00
	Paraffin. solid.	22,00
	Paraffin liqu.	57,00

După ce cloramfenicolul a fost dizolvat în propilenglicol, se amestecă cu baza de unguent, care nu este altceva decât unguentul oftalmic anhidru oficial în Ph. Hung. V.

VI.	Chloramfenicol	2,00
	Propylenglicol	10,00
	Natr. laurylsulfuric.	1,00
	Alcohol. cetylic.	3,00
	Vaselinum	48,00
	Aqua dest.	36,00

Soluția de cloramfenicol a fost incorporată în baza de unguent, care conține un emulgator anionic O/A (laurilsulfatul de sodiu) și un emulgator A/O (alcooolul cetilic).

VII.	Chloramfenicol	2,00
	Propylenglicol	10,00
	Paraffin. solid.	12,00
	Paraffin liqu.	26,00
	Adeps lanæ	10,00
	Colesterinum	2,00
	Methylcelulosum	3,00
	Aqua dest.	35,00

Baza de unguent de tip A/O, preparată separat, se amestecă cu gelul de Tyloza și apoi se amestecă cu soluția de cloramfenicol în propilenglicol

VIII.	Chloramfenicol	2,00
	Propylenglicol	10,00
	Methylcelulosum	6,00
	Aqua dest.	82,00

Cloramfenicolul, dizolvat în propilenglicol, se amestecă în gelul de Tyloza, deci într-o bază lavabilă.

IX.	Chloramfenicol	2,00
	Propylenglicol	10,00
	Carbowax 1500	88,00

Soluția de cloramfenicol se amestecă cu baza de unguent la temperatura camerei.

S-au controlat toate aceste unguente atât în stare proaspătă cât și conservată o perioadă de timp. Controlul s-a făcut macroscopic referitor la consistența lor, microscopic controlul dispersității, și microbiologic controlul activității unguentelor.

a) Macroscopic nu s-a observat după 6 luni nici o schimbare, în afară de formula IX, unde unguentul a devenit puțin neomogen. Rețeta nr. VIII. a devenit mai consistentă (pe parcurs a pierdut din apă). Unguentele de la rețeta nr. II. și V., expuse la acțiunea luminii, au devenit brune la suprafață din cauza cloramfenicolului care s-a descompus.

b) În ceea ce privește controlul dispersității, aceasta nu a arătat după 6 luni schimbări importante, afară de rețeta nr. VI. la care s-au format cristale mai mari în sistemul monoclinic.

c) Microbiologic s-a constatat că un rol important în acțiunea antimicrobiană a unguentului de cloramfenicol îl are gradul de dispersie; și anume unguentele în care cloramfenicolul a fost dizolvat în propilenglicol au avut o activitate mai mare.

Deosebirile de activitate între sistemele pe bază de unguente emulsii O/A sau A/O n-au fost demne de semnalat.

În concluzie, acțiunea unguentelor a fost aceeași după 5—6 luni de conservare, deosebirile între bazele de unguent neavând o mare influență asupra acțiunii.