

INFLUENȚA UNOR AGENȚI TENSOACTIVI IONOGENI ASUPRA ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE A CLORAMFENICOLULUI ȘI BORATULUI FENILMERCURIC

L. *Ádám*, Zamfira *Csath-Stinzel*, Eva *Szánthó*, Emanuela *Pețeanu*, L. *Domokos*

Utilizarea pe scară tot mai largă a agenților tensioactivi ca solubilizanți, emulgatori, conservanți etc., creează posibilitatea asocierii acestor produse cu cele mai variate substanțe medicamentoase. La astfel de asocieri deseori au loc reacții fizico-chimice mai mult sau mai puțin perceptibile, care influențează acțiunea medicamentelor (1, 5, 6, 9). Referitor la agenții tensioactivi ionogeni, îndeosebi în legătură cu laurilsulfatul de sodiu, s-au publicat mai multe lucrări (2, 3, 4), în care se arată că acest tensid intensifică acțiunea unor medicamente, probabil prin înlesnirea resorbției. Dar s-au semnalat numeroase cazuri, cînd efectul substanțelor active este diminuat de agenții tensioactivi ionogeni sau efectul antimicrobian al unor tenside cationice este anihilat de excipienți cu caracter anionic sau de tenside neionogene (8, 10, 13). Se accentuează importanța concentrației tensidului, demonstrînd că sub concentrația micelară critică agentul tensioactiv are un efect pozitiv asupra acțiunii medicamentului, dar în concentrații mai mari poate inhiba efectul terapeutic (9, 12, 13).

Au fost descrise o serie de incompatibilități evidente ale acestor agenți ionogeni (7, 11), dar în legătură cu studiul unor asocieri de tenside cu substanțe antiseptice s-a arătat că o incompatibilitate chimică nu este însoțită totdeauna și de pierderea activității (10).

Pe baza acestor date ne-am propus să studiem influența unor agenți tensioactivi ionogeni asupra acțiunii antimicrobiene a cloramfenicolului și boratului fenilmercuric (Fenosept).

Material și metodă

Am determinat activitatea antimicrobiană a unor serii de soluții de cloramfenicol și borat fenilmercuric, la care am adăugat cantități crescînde de tenside. Concentrația soluțiilor (Fenosept) de cloramfenicol a fost în toate cazurile de 0,1%, iar cea a boratului fenilmercuric de 0,03%.

Am studiat influența următorilor agenți tensioactivi:

- anionic: laurilsulfat de sodiu
- cationici: clorura de benzalconiu (Zephiral)
bromura de cetilpiridiniu (Bromocet)
clorura de laurilpiridiniu

Determinarea activității antimicrobiene a probelor s-a efectuat prin metoda difuziometrică în plăci Petri, conform indicațiilor F.R. VIII (15), pentru dozarea antibioticelor. Ca microorganism test am folosit *Bacillus subtilis* nr. 2589. La experiențele cu borat fenilmercuric, la cîteva serii am utilizat și *Staphylococcus aureus* Oxford, dar din cauză că rezultatele obținute au fost în mare parte paralele cu cele obținute în *Bacillus subtilis*, în continuare am renunțat la folosirea Staphy-

lococcus-ului. Diametrul zonelor de inhibiție produse de probe, s-a raportat în fiecare caz la cel produs de soluția de cloramfenicol, respectiv boratfenilmercuric care nu conținea agenți tensioactivi. Dat fiind că tensidele utilizate ca atare au efect antimicrobian, am determinat separat pentru fiecare concentrație acțiunea lor, și în grafice am prezentat și aceste valori în dreptul coloanelor respective.

Rezultate

Rezultatele obținute le-am prezentat în graficele I—VII.

Din graficul nr. I. reiese că laurilsulfatul de sodiu influențează numai într-o măsură redusă activitatea cloramfenicolului și are un efect mai mult negativ. Până la concentrația de 0.075% reduce activitatea antibioticului, la concentrații crescînde o mărește ușor pînă la concentrația de 5%. Desigur că această intensificare a acțiunii se datorește efectului antimicrobian propriu al tensidului, care s-a manifestat în condițiile noastre de lucru începînd cu concentrația de 0.25%.

Este interesant că la concentrații mai ridicate de 5%, cu toate că tensidul ca atare are acțiune antimicrobiană mai pronunțată, efectul antibiotic al soluțiilor de cloramfenicol scade proporțional cu ridicarea concentrației tensidului.

În cazul asocierii cloramfenicolului cu clorură de benzalconiu, se constată o însumare a efectelor antimicrobiene proporțională cu ridicarea concentrației tensidului (graficul nr. II). Zephirolul, ca atare, a avut un efect antimicrobian net începînd cu concentrația de 0.01%.

Rezultate asemănătoare am obținut și cu bromura de cetilpiridiniu, însă proporționalitatea între efectul antimicrobian și concentrația tensidului nu este atît de evidentă ca în cazul precedent. Acțiunea antimicrobiană a Bromocetului ca atare, s-a manifestat numai la concentrația de 0,1%. (Graficul nr. III)

Clorura de laurilpiridiniu s-a comportat asemănător cu Bromocetul, dar în concentrații de peste 1% s-a dovedit a fi mai activă decît acesta. Corespunzător acestui efect antimicrobian mai puternic, activitatea soluțiilor de cloramfenicol conținînd clorură de laurilpiridiniu a fost mai intensă. (Graficul nr. IV)

Datele graficului V arată că laurilsulfatul de sodiu are un efect asupra boratului fenilmercuric asemănător cu cel exercitat asupra cloramfenicolului, însă în concentrații mici (sub 0,1 %) influența lui este pozitivă, cu toate că apare un precipitat ca urmare a unei reacții între componente. La concentrații peste 1%, nu se mai formează precipitat, dar efectul antimicrobian începe să scadă proporțional cu mărirea concentrației tensidului. Fenomenul este mai puțin surprinzător în acest caz decît la cloramfenicol, fiindcă Fenoseptul are un caracter cationic și inactivarea lui de către un tensid anionic este de așteptat. Se remarcă însă activitatea crescută a amestecurilor în prezența unor cantități mai reduse de laurilsulfat de sodiu.

Experiențele le-am repetat cu soluții mai concentrate de Fenosept (0,1%), constatînd un efect maxim tot în prezența unei cantități de 1%, laurilsulfat de sodiu după care urmează o descreștere a activității. Singura diferență a fost că la soluțiile de 0,1% Fenosept, diferențele de eficacitate au fost mai reduse decît în cazul soluțiilor de 0,03%.

Zephirolul (graficul nr. VI) și Bromocetul (graficul nr. VII) în concentrații peste 0,1 respectiv 0,5 %, au intensificat acțiunea antimicrobiană a Fenoseptului, dar influența lor a fost mai puțin însemnată decît în cazul soluțiilor de cloramfenicol.

L. ADAM ȘI COLAB : INFLUENȚA UNOR AGENȚI TENSIOACTIVI IONOGENI
ASUPRA ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE A CLORAMFENICOLULUI
ȘI BORATULUI FENILMERCURIC

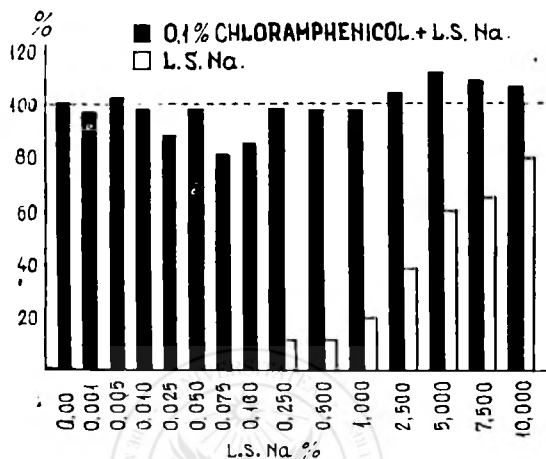


Fig. nr. 1 : Diametrul zonelor de inhibiție (în %), produse de soluții de 0.1% cloramfenicol, conținând laurilsulfat de sodiu.

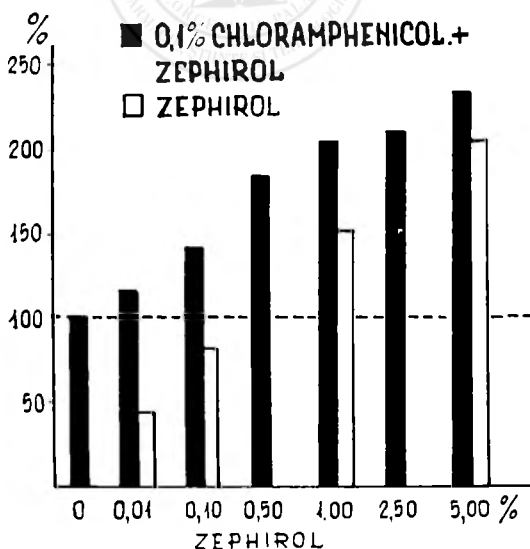


Fig nr. 2.: Diametrul zonelor de inhibiție (în %), produse de soluții de 0.1%, cloramfenicol, conținând clorură de benzalconiu (Zephirol)

L. ADAM ȘI ȚOLAB: INFLUENȚA UNOR AGENȚI TENȘIOACTIVI IONOGENI
ASUPRA ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE A CLORAMFENICOLULUI
ȘI BORATULUI FENILMERCURIC

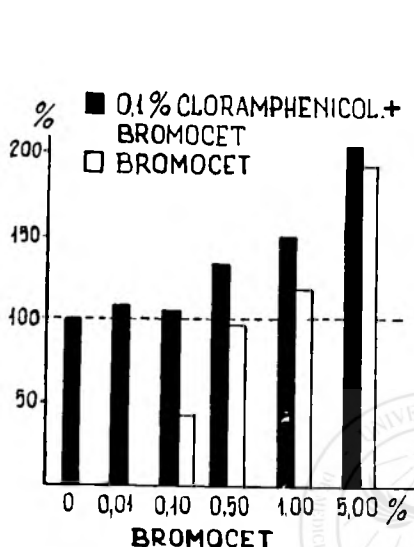


Fig. nr. 3: Diametrul zonelor de inhibiție (în %), produse de soluții de 0,1 % cloramfenicol, conținând bromură de cetilpiridiniu (Bromocet).

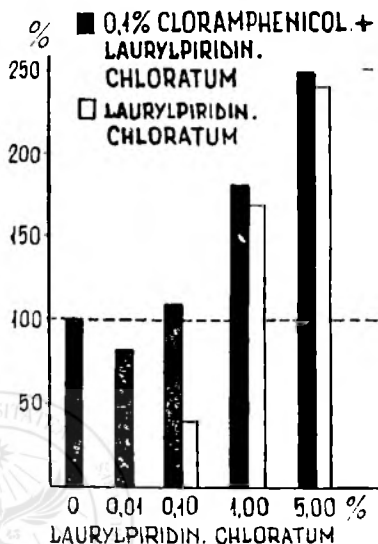


Fig. nr. 4: Diametrul zonelor de inhibiție (în %), produse de soluții de 0,1 % cloramfenicol, conținând clorura de laurilpiridiniu.

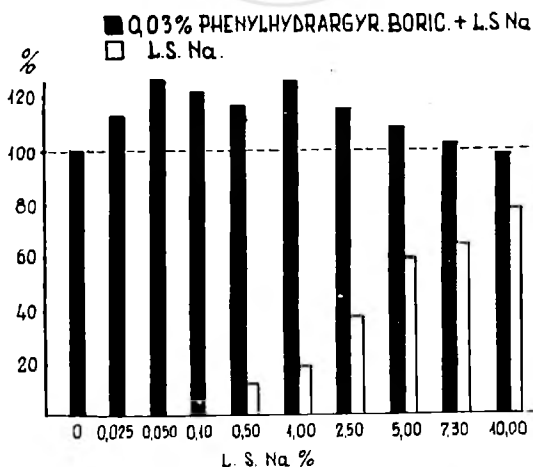


Fig. nr. 5: Diametrul zonelor de inhibiție (în %), produse de soluții de 0,03 % borat fenilmercuric, conținând laurilsulfat de sodiu.

Ț. ADĂM ȘI COLAB.: INFLUENȚA UNOR AGENȚI TENȘIOACTIVI IONOGENI
ASUPRA ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE A CLORAMFENICOLULUI
ȘI BORATULUI FENILMERCURIC

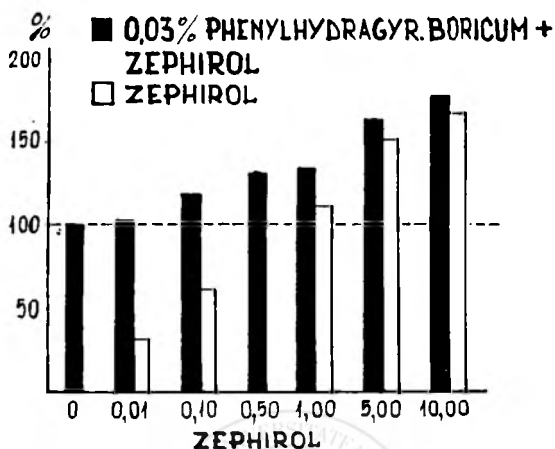


Fig. nr 6.: Diametrul zonelor de inhibiție (in %), produse de soluții de 0,03% borat fenilmercuric, conținând clorură de benzalconiu.

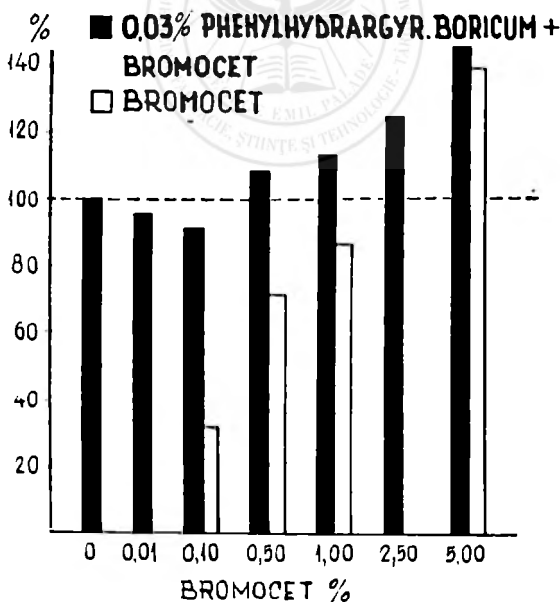


Fig. nr 7.: Diametrul zonelor de inhibiție (in %), produse de soluții de 0,03% borat fenilmercuric, conținând bromură de cetilpiridiniu.

Concluzii

1. Laurilsulfatul de sodiu a avut un efect favorabil asupra activității antimicrobiene a cloramfenicolului, în concentrații cuprinse între 1—5% și asupra boratului fenilmercuric până la concentrația de 1%. În concentrații peste 5, respectiv 1%, laurilsulfatul de sodiu a diminuat efectul ambelor substanțe.

2. Agenții tensioactivi cationici au intensificat activitatea cloramfenicolului și a boratului fenilmercuric, proporțional cu concentrația în care au fost prezenți. În cazul cloramfenicolului, această influență a fost mai pronunțată.

Sosit la redacție: 16 decembrie 1968.

Bibliografie

1. ARKEL C. G.: *Annales pharm. franc.* (1960), 18, 73;
2. ADÁM L., CSATH-STINCEL Z., PAP I., GÁSPÁR M., DOMOKOS L.: *Rev. Med.* (1967), 13, 2, 356;
3. BLAUPIN O.: *Produits pharmaceutiques* (1958), 13, 425;
4. EYBL V.: *Die Pharmazie* (1957), 12, 30;
5. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E., ȘERBĂNESCU D., IONICA V.: *Farmacia* (1968), 16, 129;
6. IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E., VITEC N.: *Farmacia* (1967), 15, 577;
7. KEDVESSY GY., SZIJÁRTO T.: *Die Pharmazie* (1966), 21, 43;
8. DE LUCA P. P., KOSTENBAUDER U. B.: *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.* (1960), 49, 430;
9. MÜNDEL K.: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1967), 107, 1359;
10. RICHARDSON C., WOODFORD R.: *Pharm. Journal* (1964), 527;
11. SCHALLER P.: *Pharm. Acta Helvetiae* (1959), 34, 204;
12. SÜSS W.: *Pharm. Zentralhalle* (1967), 106, 669;
13. SWARBRICK J.: *J. Pharm. Sciences* (1965), 54, 1229;
14. ULLMANN E., THOMA K., ZELFEL G.: *Pharm. Acta Helv.* (1963), 38, 577;
15. * * * *Farmacopeea Română*, Ed. VIII, 1965, Ed. Med. București, 841.