

Farmacia Universității de științe medicale din Pécs (R.P.U.)  
(cond.: dr. Horváth Dezső, farmacist principal)

## CONTRIBUȚII LA PREPARAREA ȘI UTILIZAREA ÎN TERAPIE A SOLUȚIILOR PARENTERALE DE d-SORBITOL

*Horváth Dezső, Nádor Andrásné*

În cadrul cercetărilor tehnologice legate de necesitățile clinice, au fost experimentate (1, 2) și preparate soluții injectabile de fructoză și d-manitol (3, 4, 5), precum și infuzia-energetică (6, 7) destinată alimentării parenterale. În continuarea preocupărilor la prepararea soluțiilor parenterale cu hexite ne-am ocupat de soluțiile cu d-sorbitol.

În terapia actuală, osmoterapia ocupă un loc important, fiind un mijloc de aplicare în urgențe, fie cu scopul diminuării presiunii intracraniene, fie ca osmodiuretic.

Cu problemele tehnologice ale osmoterapiei ne-am ocupat în mai multe rânduri (1, 2, 4, 5), cercetările actuale fiind o continuare a acestor preocupări.

Cercetările în legătură cu sorbitolul din cauza cantității limitate de substanță „Merck”, care ne-a stat la dispoziție, le-am putut începe numai în 1966. Cercetări pe o scară mai largă au fost făcute la început cu substanță provenită de la Uzina de produse azotoase din Pét. (Mulțumim pe această cale Uzinelor de produse azotoase pentru ajutorul acordat). Subiectul cercetărilor preliminare l-a format compararea produselor celor două forme. În urma acestor cercetări am constatat că d-sorbitolul de proveniență indigenă (din Pét) este de calitate bună, iar soluțiile parenterale preparate din această substanță corespund scopului terapeutic (8).

### *Constantele chimice ale substanței*

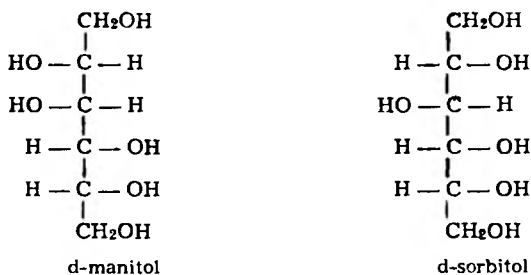
D-sorbitolul întrebuițat pentru cercetările noastre este o substanță incoloră, microcristalină. Miros: slab (abia perceptibil), gust: dulce. Aspect microscopic: cristale aciculare și prismatice. Punctul de topire: 90—92° C, după uscarea în exicator timp de 24 ore: 90—93° C, punctul de topire al substanței deshidrate 110—112° C. Putere rotatorie specifică (soluția 5%)  $[\alpha]_{20}^D -2^\circ - -2,07^\circ$ , iar a soluției de sorbitol 5 g + borax 6,4 g completat la 50 ml cu apă distilată, controlat în tub de 200 mm,  $[\alpha]_{20}^D +$  de la 5,3° la +5,8° (12).

Solubilitatea: solubil în apă, slab solubil în alcool de 90° la rece — solubil la cald, greu solubil în alcool metilic și insolubil în acetonă, benzen, eter, cloroform. Se dizolvă greu în amoniac concentrat (25 %), și acid acetic concentrat (96 %) (8, 9, 10, 11, 12).

După Farmacopeea Ungarică ed. VI, d-sorbitolul are următoarele constante greutatea moleculară 182,7, punctul de topire 95—98°, putere rotatorie specifică — +13° — +15°.

Din punct de vedere chimic, d-sorbitolul este un *alcool hexavalent*

**Preparare:** din reducerea glucozei, producându-se d-manitol și d-sorbitol. Preparatul livrat de industria noastră de medicamente, după o tehnologie de preparare recentă, poate fi utilizat pe scară largă în terapie.



#### *Intrebuințare, proprietăți farmacodinamice*

D-sorbitolul se întrebuințează pe scară largă, relativ mai puțin în terapie. Astfel, este utilizat ca agent de mărire a viscozității și solubilizant în industria hârtiei și celulozei.

În industria farmaceutică are importanță în sinteza vitaminei C. În alte ramuri industriale are utilizare la prepararea apreturilor, a lacurilor, a cremelor de ghetă etc., iar în industria produselor cosmetice la prepararea pastelor de dinți, a emulgenților, a cremelor dermatologice etc. Își mai găsește utilizare în industria materialelor sintetice, alimentare (bomboane), textile, a tutunului etc.

În terapie a fost întrebuințat multă vreme numai ca purgativ-laxativ (ca și manitolul), apoi ca edulcorant pentru diabetici (Sionon). Astăzi gama de utilizare s-a lărgit. În R. P. Ungară nu s-a prea utilizat curent în terapie, fapt care sperăm că se rezolvă prin fabricarea în țară a produsului.

Schramm (15) a întocmit o monografie bazată pe 521 date bibliografice despre posibilitățile de utilizare a sorbitolului în terapie.

Vom insista asupra câtorva utilizări terapeutice mai ușor de realizat. Soluția de sorbitol 30 % se poate administra în doze de 100—150 ml ca purgativ sub formă de clisme. Acțiunea este asemănătoare cu a glicерinei, fără însă a prezenta proprietățile iritante ale acesteia.

Peroral în doze de 3×5 g—3×20 g pe zi, acționează favorabil în constipație.

Deutsch (16) a comparat acțiunea glucozei și a sorbitolului administrate per os la bolnavii de hepatită. În lotul tratat cu sorbitol, numărul recidivelor și a formelor cronice a fost mai mic.

În radio-diagnostic, sorbitolul adăugat în cantitate de 15—30 g la sulfatul de bariu, produce un pasaj intestinal accelerat. De asemenea se poate utiliza cu succes în investigația căilor biliare ca substanță cholekinetică, fiind după Reinhold (17) mai eficace decât ouăle.

Pe lângă întrebuințările perorale și rectale mai sus-amintite, administrat parenteral, d-sorbitolul poate fi utilizat ca osmodiuretic pentru scăderea tensiunii intracraniene. În organism se transformă în fructoză, deci se poate aplica intravenos în alimentația parenterală.

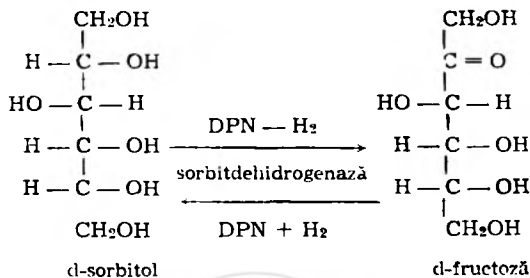
Dăm mai jos câteva date din literatura de specialitate în legătură cu utilizarea multilaterală a d-sorbitolului: Heurion și Singer (18) descriu avantajele infuziei de sorbit (i.v. sol. de 10 %) postoperator în ginecologie. F. Ewald (19) l-a utilizat ca osmodiuretic în intoxicația acută cu somnifere (Fursemid înf. 40 %) Ver

ron (20) l-a utilizat în pediatrie ca substanță nutritivă i.v., și a cercetat posibilitatea întrebunțării sorbit-etanolului în acetonemie la copii (21, 22, 23). Se cunosc preparate pe bază de sorbitol, cum este *Karion R*-ul (sol. de 70 %), sau inj. Sorbitolande R preparat roborant cu conținut de 5 g sorbitol și 25 γ cianocobalamină în fiole de 10 și 20 ml.

Avantajele injecțiilor și infuziilor de d-sorbitol constau pe lângă utilizarea în osmoterapie în faptul că, prin transformarea în organism eliberează lent zaharuri care însă nu măresc necesarul de insulină și nici glicozuria.

Aceste proprietăți fiziologice am încercat să le utilizăm în alimentarea parenterală, luând sorbitolul ca component de hidrat de carbon.

În organism (ficat) substanța suferă transformări conform schemei:



Ca osmодиuretic are mai multe avantaje față de soluția de d-manitol. În primul rând, poate fi administrat în concentrații mari (40 g/v % în soluție). Eliminării cantităților mari de Na<sup>+</sup> și Cl<sup>-</sup>, nu li se asociază o pierdere accentuală de K<sup>+</sup>. Filtrația glomerulară accentuată este urmată de o resorbție tubulară scăzută (15).

Ca osmодиuretic în tratamentul edemelor intracraniene, pulmonare și a glaucomului se utilizează soluțiile sterile de 40—50 % S-a constatat că acțiunea osmotică a soluției de sorbitol, de mai sus, este mai persistentă decât a soluției de manitol 20 % sau a celor de carbadină.

Prin trecerea mai lentă prin membrană, are avantajul — față de glucoză de exemplu — că se elimină mai încet din circulația sanguină. Prin aceasta se întrevede posibilitatea utilizării ca substanță antișoc pe lângă alimentarea parenterală

### Cercetări tehnologice

În prima fază a cercetărilor, am comparat produsul indigen „Péti“ cu produsul „Merck“, constatînd că, produsul indigen este de calitate bună.

Cu sorbitolul „Péti“ am elaborat tehnologia preparării soluțiilor injectabile și a perfuziilor de 5—40 g/v % destinate scăderii presiunii intracraniene ca osmодиuretice.

În cercetările preliminare clinice (25, 26) s-a dovedit ca osmодиuretic în scăderea presiunii intracraniene de aceeași valoare cu manitolul. Cercetările în privința utilizării în chirurgie, ginecologie și pediatrie sînt în curs.

Obiectul cercetărilor noastre în viitor o va forma elaborarea tehnologiei de preparare a unor preparate de sorbitol asociat cu alte substanțe.

Metoda noastră de preparare a injecțiilor și perfuziilor de sorbitol de diferite concentrații și a constantelor lor fizico-chimice le redăm în continuare.

Preparate de d-sorbitol pot fi elaborate din sorbitolul cristalizat „Péti”, sau din „Siropul de sorbitol” produs de aceeași fabrică.

Conform cercetărilor preliminare siropul de sorbitol — cu un conținut de 70 % sorbitol — este de asemenea corespunzător pentru prepararea soluțiilor parenterale. Controlul comparativ al soluțiilor preparate din sorbit cristalizat și sirop a dovedit că sînt identice. Solubilitatea d-sorbitolului fiind bună, prepararea soluțiilor concentrate nu prezintă nici o greutate, iar soluțiile de diferite concentrații se prepară după aceeași metodă.

În cercetările noastre am elaborat tehnologia preparării soluțiilor sterile de 5—40 g/v % pentru șarje de cîte 10 kg soluție.

Soluțiile mai des întrebuintate sînt cele de 20 % ca soluție de bază și cea de 40 % pentru scăderea presiunii intracraniene. *Preparare:* în apă distilată proaspăt fiartă și răcită la cca 60°C se dizolvă cantitatea calculată de sorbitol și soluția fierbinte se filtrează prin hîrtie de filtru MN 214. Soluția de cca 40°C se aduce la volumul prescris, se filtrează prin filtru de sticlă G<sub>4</sub> la vid. La prepararea infuziei tot procesul se face în circuit închis, soluția introducîndu-se în sticlă de perfuzie. Soluția injectabilă se infiolează.

*Sterilizarea:* atît injecția cît și infuziile se sterilizează în decurs de 30 de minute de la preparare la 121°C la 1,5 atmosfere timp de 30 de minute.

La preparatele pe bază de hidrați de carbon și alcoolii polivalenți aplicăm tratarea cu cărbune activ, în scopul depirogenizării și pentru a împiedeca formarea de coloizi.

În prima perioadă a cercetărilor am aplicat tratarea cu cărbune activ la soluțiile cu sorbitol (8), dar mai tîrziu am încercat excluderea acestei faze la preparare, bazați pe rezultatele microbiologice și cercetările de pirogenitate efectuate (controlul microbiologic și al pirogenelor este efectuat de dr. Kétyi I. și de dr. Ralovits B. de la Institutul de microbiologie al Universității de științe medicale din Pécs).

### Preparatele

Laboratorul nostru de soluții sterile prepară pentru uzul clinic și cercetări următoarele soluții:

Infuzie de d-sorbitol	20 g/v %	300—200—500 ml
Injecții de d-sorbitol	20 g/v %	20—100 ml (firole)
Infuzie de d-sorbitol	40 g/v %	200—300 ml
Injecții de d-sorbitol	40 g/v %	20—100 ml (firole)

### Proprietățile fizico-chimice ale preparatelor

Soluțiile de d-sorbitol au fost controlate în ceea ce privește pH-ul, densitatea, puterea rotatorie specifică și indicele de refracție.

Controlul s-a făcut înainte și după sterilizare.

Între cele două determinări nu s-au semnalat diferențe, ceea ce dovedește termostabilitatea substanței.

Cercetările preliminare de stabilitate arată că soluțiile nu au suferit modificări nici după 6 luni. Deci, preparatele sînt stabile într-o limită de conservare mai scurtă.

În tabelul 1 sînt trecute constantele soluțiilor de d-sorbitol de 5—40 g/v %

Tabelul nr. 1.

Constante	5 g/v%	10 g/v%	20 g/v%	40 g/v%
pH*	4,5—4,7	4,5—4,7	4,5—4,7	4,5—4,7
Destinate	1.016—1.017	1.032—1.034	1.067—1.068	1.400
Refracție**	19—19,5	34—35	68—70	—
Puterea rotatorie specifică***		- 13,84°		

\* pH-ul apei distilate utilizate a fost 4,5—5,0

\*\* Valorile privind refracția sînt citiri directe, nu valori calculate

\*\*\* Control efectuat după Farmacopeea Hungarica ed. VI

Controlul toxicității (efectuat de dr. Varga F., Institutul de farmacologie al Universității de științe medicale din Pécs): pe iepuri intravenos, pe șobolani intraperitoneal, acțiunea locală pe șobolani intracutan.

Rezultatele sînt trecute în tabelul nr. 2

Tabelul nr. 2.

Modul de administrare	Simbolul prepara- tului	Cantitatea	Efecte	
			generale	locale
i. v. la iepuri	S. 820	1ml/kg	0	0
	..	2,5ml/kg.	0	0
	S. 821	2ml/kg.	0	0
	..	2×2ml/kg *	0	0
i. p. la șobolani	S. 820	1ml/100.g.	0	0
	S. 821	1ml/100.g.	0	0
	S. 820	2ml/200.g.**	10 minute au stat	
	S. 821	2ml/200.g.**	imobilizați (4 g/kg!!)	
intracutan în ureche de iepure	S. 820	0,2 ml	—	trăcător
	S. 821	0,2 ml	—	trecător
intracutan la șobolani	S. 820	01 ml.	—	0
	S. 821	01 ml.	—	0

\* La intervale de 15 minute

\*\* Temperatura soluției 35—36° C.

Din rezultatele obținute se poate constata că, 4 g/kg corp sorbitol administrat intraperitoneal la șobolani, a produs o reacție trecătoare, în urma căreia animalele nu s-au mișcat cca 10 minute. De altfel n-am constatat efecte toxice locale sau generale.

### Discuții

În urma cercetărilor noastre subliniem importanța introducerii soluțiilor sterile de d-sorbitol în uz, tehnologia de preparare fiind rapidă și simplă, obținându-se preparate stabile și ușor de transportat.

Oricât de concentrată este soluția, nu prezintă probleme de suprasaturare sau stabilitate. În același timp, din substanța indigenă se pot prepara soluții de aceeași calitate, ca și din d-sorbitolul provenit din import.

Sfera de indicații a soluțiilor este identică cu cea a infuziei de carbamidă liofilizată și cu cea a soluției hipertonică de manitol.

După primele încercări clinice (Clinica neurologică, Clinica urologică; 25, 26) infuziile de sorbitol 20 și 40 % s-au dovedit corespunzătoare.

Menționăm că am cercetat și posibilitatea asocierii soluției sterile de d-sorbitol cu alte soluții, ca manitol, fructoză, Ringer, soluție izotonică de clorură de sodiu, soluție de diferite concentrații de glucoză, etanol; aceste asocieri fiind posibile.

Cercetările de față întrevăd posibilitatea preparării soluțiilor complexe, asigurând obținerea de medicamente cu eficacitate sporită.

*Sosit la redacție: 29 decembrie 1968.*

### Bibliografie

1. HORVÁTH D.: Parenteralis cukor-készítmények előállításának és alkalmazásának lehetőségei, (Manuscris), 1966; 2. HORVÁTH D.: Steril infúziós oldatok stabilitásának tájékoztató vizsgálata. Prezentat la „Magyar Gyógyszerészeti Társaság”, Budapest, 1967; 3. NÁDOR A., HORVÁTH D., DEÁK B.: Orv. Hetil., (1966) 107, 1366; 4. HORVÁTH D., NÁDOR A.: Rev. Med. (1966), 12, 73; 5. HORVÁTH D., NÁDOR A.: Orv. Hetil. (1966), 107, 1365; 6. HORVÁTH D., NÁDOR A., DEÁK B.: Orv. Hetil. (1966), 107, 1367; 7. HORVÁTH D., NÁDOR A., DEÁK B.: Honvéderosv (1966), 18, 292; 8. HORVÁTH D., NÁDOR A.; Honvéderosv (1967), 19, 290; 9. Atestarea Fabricii de produse azotoase din Pécs, (1966, 1967); 10. Procesul-verbal al Univ. de șt. med. din Pécs (1966, 1967); 11. TURI P.: Gyógyszerek és gyógyszerárak, Műszaki Kiadó, Budapest, 1957; 12. \*\*\* „Sorbitolum”. Schweiz. Apoth. Ztg. (1966), 104, 741; 13. HAIDEGGER E., KISGERGELY L., KINCSES GY., PÉTER J.: Magyar Kémikusok Lapja (1966). 21 189; 14. Farmacopeea Hungarica, ed. VI., vol. II, 918; Medicina Kiadó, Budapest, 1967; 15. SCHRAMM G.: „Sorbit in der Medizin”, E. Merck, Darmstadt, 1963; 16. DEUTSCH J.: Medicamentum (1966), 7, 97; 17. REINHOLD H.: Medicamentum (1966), 7, 195; 18. HEURION R., SINGER J. R.: Anaesth. Analg. Reanim (1963), 4, 825; 19. EWALD F.: Münch. med. Wschr. (1965), 107, 2124; 20. VERRON C.: Kinderärztliche Praxis. (1964), 32, 351; 21. VERRON C.: Ärztliche Forschung. (1965), 19, 571; 22. VERRON C.: Medizin u. Ernährung (1965), 6, 161; 23. VERRON C.: Ztsch. Innere Med. (1965), 20, 278; 24. \*\*\* Schweiz. Apoth. Ztg. (1965), 103, 594; 25. Procesul-verbal al Clinicii urologice a Univ. de șt. med. din Pécs, 1967; 26. Procesul-verbal al Clinicii neurologice a Univ. de șt. med. din Pécs.