

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. L. Adam, doctor farmacist)
și Disciplina de microbiologie și inframicrobiologie (cond.: prof. dr. I. László,
doctor în medicină) ale I.M.F. Tirgu Mureș

STUDIUL COMPATIBILITĂȚII UNOR ANTIBIOTICE CU GELURILE DE POLIETILENGLICOLI

dr. L. Adam, dr. Eva Szánthó, Emanuela Pețeanu, dr. I. Domokos

Gelurile de polietilenglicoli (PEG) posedă numeroase proprietăți avantajoase, care justifică utilizarea lor ca baze de unguent. Hidrosolubilitatea, capacitatea de a dizolva diversele substanțe active, ușurința obținerii unor baze de consistența dorită, aspectul corespunzător al gelurilor sînt avantaje incontestabile, dar trebuie ținut cont de eventualele sale interacțiuni cu medicamentele încorporate, care ar putea modifica efectul preparatului (3, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 18).

Avînd în vedere că gelurile de PEG dizolvă majoritatea antibioticelor și le cedează mai complet decît bazele hidrofoabe (2, 5, 6, 7) par a fi baze corespunzătoare pentru prepararea unguentelor cu antibiotice. Se cunosc însă și unele incompatibilități între antibiotice și PEG: încă în 1948 *Culter*, iar în 1953 *Wurzen* observă reducerea stabilității penicilinei, respectiv a bacitracinei în prezența polietilenglicolilor (cit. 8). Referitor la compatibilitatea celorlalte antibiotice cu PEG-uri, datele din literatură nu sînt concludente (2, 11, 12, 15, 17, 20, 21). Trebuie menționat faptul că, reacțiile ce survin între PEG-uri și unele substanțe medicamentoase (de exemplu derivații de fenol) au loc numai în cazul unor polimeri cu o anumită greutate moleculară, în prezența celorlalți nu se observă nici o modificare, iar unele reacții semnalate de diferiți autori se pot atribui impurităților pe care le conțin anumite sorturi de PEG (3, 4).

Material și metodă

Pe baza acestor considerente am studiat compatibilitatea a 5 antibiotice cu 7 geluri de PEG — preconizate de diferiți autori sau oficializate în farmacopei — prin determinarea activității antimicrobiene a unguentelor imediat după preparare, apoi la 1, 3, 7, 12 și 36 de săptămîni.

Compoziția gelurilor studiate este prezentată în tabelul nr. 1.

Determinările microbiologice au fost efectuate prin metoda difuziometrică descrisă într-o lucrare anterioară (1), activitatea preparatelor calculîndu-se pe baza coeficientului de regresie, obținut cu 5 diluții din soluția standard. Ca preparate „standard” s-au folosit soluțiile recent preparate ale antibioticelor, care au fost utilizate la prepararea gelurilor cu antibiotice. Pentru fiecare determinare s-au folosit cîte 6 probe și 6 preparate standard. Rezultatele pe baza cărora a fost calculată activitatea antibiotică au fost mediile aritmetice ale diametrelor zonelor de inhibiție produse de aceste 6 probe.

Tabelul nr. 1

Nr. gelului	Compoziția	Referiri bibliografice
I.	PEG 1500 + Propilenglicol (85 + 15)	Popescu (16)
II.	PEG 400 + PEG 4000 (60 + 40)	Ö.A.B. IX (25)
III.	PEG 400 + PEG 4000 + Alc. cetilic (47,5 + 47,5 + 5)	Praesc. mag. (26)
IV.	PEG 400 + PEG 4000 + SPAN 40 + apă (45 - 45 + 1 + 9)	Münzel (13)
V.	PEG 400 + PEG 1500 + PEG 4000 (57,5 + 20 + 22,5)	Schulte (19)
VI.	PEG 400 + PEG 1500 (50 : 50)	Pharm. Hung (24)
VII.	PEG 200 + PEG 6000 (60 - 40)	—

Antibioticele încorporate în cele 7 geluri, solvenții în care au fost dizolvate sau dispersate gelurile la determinările microbiologice, precum și microorganismele test folosite la aceste dozări sînt prezentate în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Antibioticul utilizat	Solventul	Microorganismul test
Cloramfenicol (Terapia Cluj)	Apă dist. caldă	Bacillus subtilis nr. 2589
Tetraciclină hidroclor. (F.A.I.)	Sol. tampon pH = 4,5	Bacillus subtilis nr. 2589
Eritromicină lactobionică (F.A.I.)	Sol. tampon pH = 8,0	Staphylococcus aureus Oxford
Neomicină sulfurică (F.A.I.)	Apă dist.	Sarcina lutea
Stamicină (Nystatin Chinoin)	Propilenglicol	Saccharomyces cerevisiae

Gelurile au fost păstrate în cutii din material plastic, parafinate, ferite de lumină, la temperatura camerei. Pentru primele 5 determinări s-au folosit geluri din aceeași cutie, iar la ultima determinare (la 36 săptămîni după preparare) probele au fost luate din cutii nedeschise pînă atunci.

Rezultate și discuții

Rezultatele determinărilor microbiologice sînt prezentate în tabelul nr. 3. Din tabel reiese că activitatea cloramfenicolului s-a menținut practic neschimbată timp de 7 săptămîni. După 36 de săptămîni se constată o ușoară scădere a activității antimicrobiene, dar în fiecare caz activitatea a fost de peste 90 % comparativ cu soluțiile standard. Trebuie menționat faptul că în primele 7 săptămîni, în majoritatea cazurilor, rezultatele obținute au fost de peste 100 %, ceea ce arată că polietilenglicolii măresc într-o anumită măsură activitatea cloramfenicolului. Aspectul preparatelor nu s-a modificat în cursul celor 9 luni de depozitare.

Tabelul nr. 3

Antibioticul și conc. în gel	Durata depozit (săpt.)	Activitatea antibiotică a preparatelor obținute cu gelurile studiate (în % față de sol. stand.)						
		I	II	III	IV	V	VI	VII
Cloramfenicol 1%	—	108,7	110,3	103,1	114,7	108,5	104,7	116,7
	1	114,7	113,8	101,5	107,7	111,3	98,5	110,1
	3	109,6	106,3	98,5	103,1	111,9	100,0	109,6
	7	106,5	106,3	92,2	107,9	100,0	99,6	114,7
	12	104,7	101,1	94,8	105,3	97,1	95,5	98,3
	36*	98,6	99,8	90,2	98,1	93,5	92,5	95,5
Tetracilină hidroclorică 1%	—	115,1	107,8	103,6	100,0	100,0	103,6	110,7
	1	96,6	81,0	100,0	81,0	103,6	90,4	96,5
	3	87,3	51,3	83,8	44,6	46,1	65,6	54,8
	7	47,9	40,2	59,1	11,8	37,4	47,8	47,8
	12	46,2	57,0	14,0	2,3	41,6	49,5	37,4
	36*	34,5	27,1	0,2	0,1	28,1	33,4	27,5
Neomicină sulfurică 1%	—	108,2	100,0	100,0	98,9	104,0	108,2	117,1
	1	88,9	92,4	112,5	85,4	104,0	92,4	108,2
	3	70,2	85,4	67,5	70,2	100,0	100,0	92,4
	7	85,4	70,2	92,4	67,5	82,1	104,0	108,2
	12	82,1	79,0	70,2	85,4	79,0	96,1	85,4
	36*	108,2	104,0	100,0	100,0	112,5	108,2	108,2
Eritromicină lactobionică 1 000 000 U.I. în 100 g	—	97,1	103,0	106,1	87,1	103,0	112,9	97,1
	1	100,0	103,0	91,5	97,1	100,0	109,3	112,3
	3	94,3	89,1	91,5	89,1	81,3	91,5	103,0
	7	94,3	100,0	94,3	94,3	94,3	89,1	112,3
	12	91,5	93,8	89,1	79,3	79,3	74,5	103,0
	36*	89,1	79,3	94,3	83,8	86,3	72,3	83,8
Stamicină 1%	—	102,6	105,3	95,0	97,5	102,6	97,5	108,1
	1	100,0	108,1	77,2	90,2	95,0	100,0	105,3
	3	81,3	97,5	59,6	92,5	108,1	100,0	85,6
	7	90,2	96,0	64,4	90,2	110,9	100,0	95,0
	12	87,9	92,5	48,4	87,9	95,0	92,5	85,6
	36*	27,4	90,2	38,4	87,9	102,6	105,3	83,5

* Probele au fost luate din recipiente nedeschise pînă atunci.

Tetracilina hidroclorică a arătat o stabilitate redusă în gelurile de PEG. Începînd cu a treia săptămînă de la preparare activitatea antibiotică a gelurilor a scăzut simțitor, iar după 36 de săptămîni efectul a scăzut la 1/3—1/4 față de cel inițial în cazul gelurilor I—II și V—VI—VII. În gelurile care conțineau emulgatori, respectiv apă (gelurile III și IV), antibioticul — practic — s-a inactivat.

Gelurile cu tetracilină hidroclorică au suferit cele mai importante modificări vizibile: în cursul celor 36 de săptămîni toate și-au schimbat culoarea devenind roșii-cărmăziii sau chiar brune. Gelurile III și IV s-au colorat în roz după prima săptămînă de la preparare, cînd gelul III mai prezenta o activitate antibiotică aproape identică cu cea inițială.

Menționăm că gelurile au început să se coloreze la suprafață, deci degradarea nu se poate atribui numai PEG-urilor, ci și agenților atmosferici.

Influența negativă a agenților atmosferici asupra stabilității se poate observa și în cazul gelurilor cu neomicină sulfurică: în recipientele deschise de mai multe ori, activitatea antibiotică a scăzut în decurs de 12 săptămâni cu 10—30 %, pe când eficacitatea antibioticului a rămas nemodificată timp de 36 săptămâni în gelurile din recipientele nedeschise pînă în momentul determinărilor microbiologice.

Lactobionatul de eritromicină incorporat în gelurile de PEG s-a dovedit a fi stabil cel mult 7 săptămâni. După 36 de săptămâni activitatea antimicrobiană era cuprinsă între 72,3 și 94,3 %, rezultatul cel mai bun obținându-se cu gelul III, care conținea și alcool cetilic. Trebuie încă menționat că, într-o altă serie de determinări, în gelul I eritromicina a fost inactivată rapid. Ulterior am putut dovedi că această degradare a fost cauzată de impuritățile acide din PEG 1500, pe care l-am utilizat la prepararea gelului I.

Stamicina a prezentat o stabilitate bună în gelurile V și VI, pe cînd în gelurile I și III activitatea antibiotică s-a redus la 27, respectiv 38 %. Menționăm de asemenea că, propilenglicolul utilizat ca solvent la aceste determinări microbiologice, aplicat ca atare, în condițiile noastre de lucru (0,01 ml pe o rondelă de hîrtie de filtru) nu a produs în nici un caz o zonă de inhibiție.

Concluzii

1. Cloramfenicolul s-a dovedit a fi suficient de stabil în toate gelurile studiate. Se pare că gelurile de PEG potențează într-o oarecare măsură activitatea cloramfenicolului față de *Bacillus subtilis*.

2. Gelurile de PEG nu sînt baze corespunzătoare pentru incorporarea clorhidratului de tetracilină, mai ales cele care conțin apă sau emulgatori (gelurile III și IV).

3. Sulfatul de neomicină, ferit de acțiunea agenților atmosferici, și-a menținut activitatea antibiotică practic neschimbată în toate bazele studiate timp de 36 de săptămâni.

4. Lactobionatul de eritromicină a arătat o stabilitate corespunzătoare, în majoritatea cazurilor, numai timp de 7 săptămâni. În gelurile I și III însă, activitatea s-a menținut în jur de 90 % chiar și după 36 de săptămâni.

5. Stamicina s-a dovedit a fi destul de stabilă în gelurile care nu conțin emulgatori sau alte componente decît PEG 400, 1500 și cantități mai mici de PEG 4000.

Sosit la redacție: 28 septembrie 1972.

Bibliografie

1. ADAM L., CSATH STINCEL ZAMFIRA, DOMOKOS L.: Rev. Med. (1970), XVI, 195;
2. BALIU S., BOTEANU S., BARCARU V.: Practica Farm. (1969), II, 2, 85;
3. BOGNÁRNÉ LABANCZ K.: Gyógyszerészet (1967), XI, 50;
4. BOEN P. F. G., MACE A. W.: J. Pharm. Pharmacol. (1968), XX, 329;
5. ÉLLŐ I., SZITA J.: Die Pharmazie (1959), XIV, 269;
6. FLORESTANO H. J., BAKLER M. E., JEFFRIES S. E.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1956), XLVI, 538;
7. GEORGIEȘI V., POP M., POPESCU A., SZEKERNYÉS E.: Farmacia (1962), X, 51;
8. GSTIRNER F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960,
9. HORSCH W.: Pharm. Praxis (1958), XIII, 54;
10. HORSCH W.: Pharm. Zentralhalle (1960), IC, 99;
11. MONCIU D., VENERA C., ECONOMU V., GODEANU A.: Farmacia (1967), XV, 433;
12. MONCIU D., BOTEANU S., VENERA C.: Farmacia (1967), XV, 533;
13. MÜNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O. E.: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959;
14. NAUMANN H.

Pharm. Praxis (1959), XIV, 2—5, 169, 15. OSLET J. J. pharm. Belgique (1963), XIV, 518; 16. POPESCU C. și colab.: Farmacia (1962), X, 149; 17. SAVOPOL E., BALIU S., BOTEANU S., COROI S., SEDLACEC E.: Farmacia (1966), XIV, 277; 18. SAVOPOL E.: Practica farmaceutică (1971), IV, 2, 85; 19. SCHULTE K. E., KASSEM M. A.: Pharm. Acta Helv. (1964), 383; 20. YOUSEF R. T., KHAWAN M. N.: Sci. Pharm. (1964), XXXII, 1; 21. YOUSEF R. T.: Sci. Pharm. (1964), XXXII, 206; 22. YOUSEF R. T.: Sci. Pharm. (1965), XXXIII, 1; 23. *** Farmacopeea Română, Ed. VIII, 1965; 24. *** Pharmacopeea Hungarica, Ed. VI, 1967; 25. *** Österreichisches Arzneibuch, Ed. IX, 1960; 26. *** Praescriptiones Magistrales, Schweizerische Apothekerverein. 1956.
