

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

COMPATIBILITATEA SULFATULUI DE POLIMIXINĂ B IN SOLUȚIE, CU UNELE SUBSTANȚE AUXILIARE FARMACEUTICE

L. Ádám, Eva Szánthó, Iolanda Csegedi, Zamfira Csath-Stinzel,
M. Giurgiu, L. Domokos

Polimixina B este un antibiotic cu structură polipeptidică, produs — împreună cu polimixinele A, C, D și E — de *Bacillus polymyxa*.

Polimixinele au fost izolate în anii 1947—1948 în mai multe laboratoare în U.S.A., Marea Britanie și Belgia. Toate aceste produse s-au dovedit a fi antibiotice complexe, polipeptide ciclice de natură bazică, constituite din acid diaminobutiric, fenilalanină, treonină, leucină și acid metiloctilcarbonic. Au greutatea moleculară în jur de 1200. Dintre toate polimixinele numai polimixinele B și E au aplicații practice (4, 8).

Sulfatul de polimixină B este solubil în apă; o soluție de 2% are pH cuprins între 5—7. Substanța uscată este termostabilă și are o durată de conservare practic nelimitată. Soluțiile sînt relativ stabile în mediu ușor acid, dar inactivate de acizi tari și mai ales de baze (4, 8).

Este o substanță destul de toxică, însă foarte slab absorbită prin mucoasa tractului gastrointestinal, deci administrată per oral riscul este redus.

Are acțiune asupra germenilor gramnegativi și este un antibiotic de elecție în cazul infecțiilor cu *Pseudomonas aeruginosa* (1, 2, 3, 9).

Datorită proprietăților lor amfile, moleculele de polimixină se intercalează între stratul lipidic și proteinic al membranei citoplasmice bacteriene ca o pană, le distanțează și perturbă puternic funcția membranei, având astfel un efect bactericid (7) (fig. nr. 1).

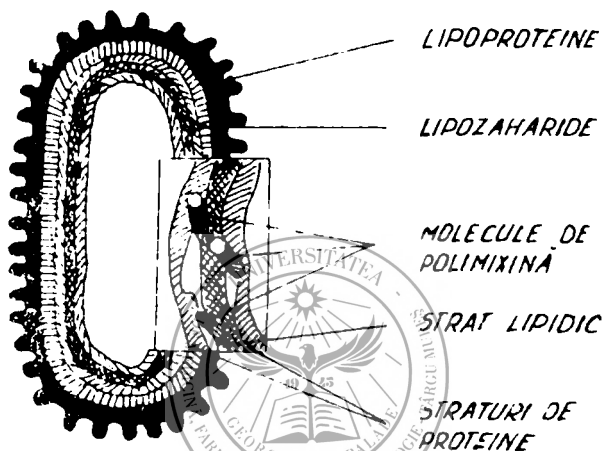


Fig. nr. 1: Locul și modul acțiunii polimixinei B asupra bacteriei (7)

Industria noastră livrează comprimate cu sulfat de polimixină B, conținând 0,0385 g pe comprimat, corespunzător la 250 000 U.I. Această formă farmaceutică nefiind potrivită pentru administrare la copii mici, ne-am propus elaborarea unei formule de preparat lichid, edulcorat, aromatizat, agreabil pentru copii.

Pentru realizarea acestui obiectiv, am studiat compatibilitatea sulfatului de polimixină B cu 2 edulcoranți sintetici (zaharină și ciclamat de sodiu), 3 aromatizanți (ulei de mentă, ulei de scorțișoară și vanilină) selectați dintr-un număr mai mare de produse aromatice și 2 esteri ai acidului p-hidroxibenzoic, utilizați ca agenți de conservare.

Partea experimentală

Compatibilitatea sulfatului de polimixină cu substanțele ajutătoare înșirate a fost studiată prin urmărirea modificării activității antimicrobiene a soluțiilor de antibiotic în prezența agenților auxiliari și prin punerea în evidență a compuşilor de descompunere folosind o metodă cromatografică în strat subțire.

Pentru a intensifica eventualele interacțiuni între componente, probele infiolate au fost menținute timp de 20 de zile la temperatura de $70^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Determinările microbiologice au fost îngreunate de faptul că polimixinele nu difuzează în mediile de cultură solide, deci metoda de dozare prevăzută de F.R. IX pentru antibiotice nu poate fi utilizată. S-a aplicat metoda diluțiilor în serii folosind ca microorganism test *Pseudomonas aeruginosa*. Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 2 și 3.

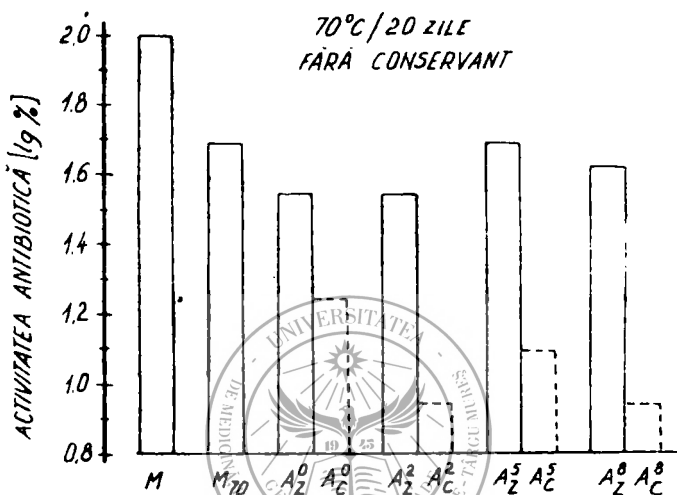


Fig. nr. 2: Activitatea antibiotică a soluțiilor de polimixină menținute 20 zile la 70°C . M = soluție recent preparată neîncălzită, M₇₀ = soluție fără edulcoranți și aromatizanți, A_Z⁰, A_C⁰ = soluții edulcorante cu zaharină, respectiv ciclamat fără aromatizant, A_Z², A_C² = soluții aromatizate cu ulei de mentă, A_Z⁵, A_C⁵ = soluții aromatizate cu ulei de scorțișoară, A_Z⁸, A_C⁸ = soluții aromatizate cu vanilină.

Din fig. nr. 2 reiese că probele conținând substanțe auxiliare fără conservanți, au avut o activitate mai redusă sau cel mult identică cu proba care conținea numai sulfatul de polimixină (M₇₀). Se remarcă mai ales influența negativă a ciclamatului de sodiu (probele A_C⁰, A_C², A_C⁵, A_C⁸). Probele care conțineau acest edulcorant au avut în fiecare caz, fără excepție, o activitate semnificativ mai redusă decât probele îndulcite cu zaharină.

Aromatizantii, cel puțin la probele care conțineau zaharină, n-au avut efect negativ; în cazul uleiului de scorțișoară (A_Z⁵) și a vanilinei (A_Z⁸) s-a observat chiar o ușoară potențare a acțiunii.

La probele conservate cu 0,15 % amestec de nipagin M și nipasol (8+2) (probele notate cu B) (fig. nr. 3) rezultatele au fost asemănătoare, cu diferența că activitatea soluțiilor a fost ușor superioară față de cele

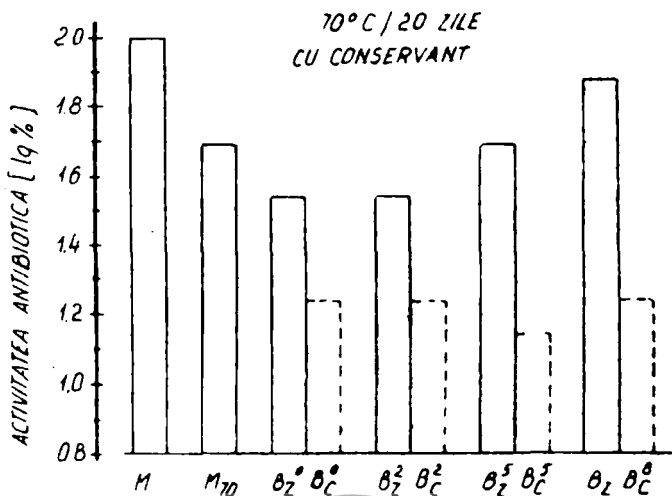


Fig. nr. 3: Activitatea antibiotică a soluțiilor prezentate în fig. nr. 2, conținând în plus 0,15% nipagin M — nipasol (8 + 2).

R _f	M	H ⁺	M _{70°}	POLIMIXINA B								
				ZAHARINĂ				CICLAMAT				
				B ₂ ⁰	B ₂ ²	B ₂ ⁵	B ₂ ⁰	B ₂ ⁰	B ₂ ²	B ₂ ⁵	B ₂ ⁰	
Leu Tr Fe	0,87 0,78	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •	• •
DAB	0,44	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PB	0,22	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Leu: leucină Tr: treonină, Fe: fenilalanină
DAB: acid-diaminobutiric °B: Polimixină B

Fig. nr. 4: Cromatograma soluțiilor de polimixină B prezentate în fig. nr. 3.

neconservate, însă și la această serie efectul negativ al ciclamatului a fost evident.

Pentru urmărirea stabilității sulfatului de polimixină B am utilizat metoda cromatografiei în strat subțire descrisă de Iglóy și colab. (6),

folosind ca strat subțire Kieselgel G Merck activat la 110 °C, timp de 30 timp de 20 de zile, am ajuns la următoarele concluzii: de minute, ca solvent de migrare un amestec format din acetonă—apă—acid acetic—amoniac 17 % (15 : 5 : 1 : 2), iar ca relevator o soluție de ninhidrină 0,3 %. Spoturile colorate violaceu apar după o prealabilă uscare și încălzire în etuvă timp de 20 de minute la 100 °C.

Evaluarea spoturilor s-a făcut față de sulfat de polimixină ca martor (M) și produșii săi de hidroliză (H).

În urma cromatografierii probelor polimixină—edulcorant—aromatizant conservate cu amestecul de nipagin M—nipasol (8 : 2) menținute la 70 °C

— În prezența zaharinei, la toate probele se poate constata o descompunere foarte scăzută și uniformă: lingă polimixina cu $R_f = 0,22$ apar 3 spoturi corespunzătoare acidului diaminobutiric cu $R_f = 0,44$, leucinei cu $R_f = 0,87$ și un spot mic care apare numai după a 2-a zi după relevare, avînd nuanță de roz deschis pe poziția treoninei, respectiv fenilalaninei $R_f = 0,78$.

— În prezența ciclamatului, descompunerea pare a fi mai accentuată, spoturile corespunzătoare acidului diaminobutiric ($R_f 0,44$) au o colorație mai intensă. ele avînd și dimensiuni mai mari, mai ales la probele conținînd ca aromatizant ulei de scortșoară și vanilină. De asemenea și spoturile care apar la $R_f 0,87$ (corespunzător leucinei) ne indică o descompunere mai intensă.

— Conservanții folosiți nu influențează stabilitatea polimixinei, cromatogramele probelor neconservate avînd aspect identic cu probele care conțineau conservant.

În concluzie, se poate afirma că ciclamatul de sodiu reduce într-o măsură semnificativă activitatea soluțiilor de sulfat de polimixină B. Aromatizanții utilizați, la probele cu zaharină, n-au redus activitatea antibiotică a probelor. În prezența ciclamatului însă, descompunerea antibioticului pare intensificată de uleiul de scortșoară și vanilină.

Bibliografie

1. *Angelescu M.*: Folosirea rațională a antibioticelor. Ed. medicală, București, 1976; 2. *Balș M.*: Terapia infecției. Ed. medicală. București, 1972; 3. *Bruckner Silvia* și colab.: Produse farmaceutice (1970), 56; 4. *Cionga E., Avram L.*: Medicamente chimioterapeutice. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978; 5. *Haemers A., Moerloose P.*: J. Chromatog. (1970), 52, 154; 6. *Iglóy M., Mizsei A.*: J. Chromatog. (1968), 34, 546; 7. *Lorian V.*: Arch. intern. Med. (1971), 128, 623; 8. *Mita N.*: Prospect Polimixina B sulfat. Min. Ind. Chim. U.M.B., 1969; 9. *Tauchnitz Ch.*: Rationelle antimikrobielle Chemotherapie. J. Ambrosius Barth, Leipzig, 1980.

Sosit la redacție: 2 octombrie 1981.

L. Adam, Éva Szánthó, Iolanda Csegedi, Zamfira Csath-Stinzel, M. Giurgiu, L. Domokos

COMPATIBILITY OF POLYMYXIN B SULPHATE IN SOLUTION WITH SOME AUXILIARY PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

As polymyxin B is available in Romania only in the form of tablets, which makes administration difficult to infants. the authors aimed at working out a formula of a sweetened and flavoured liquid preparation. Therefore they have studied

the compatibility of polymyxin B sulphate with two synthetic edulcorants (saccharin and cyclamate sodium); three flavours (mint oil, cinnamon oil, vanillin) and two esters of parahydroxybenzoic acid, used as preservative substances.

Compatibility was followed up through the modification of the intensity of the antibiotic activity and of the stability through thin-layer chromatography.

It has been noticed that cyclamate sodium significantly reduces the antibiotic activity, that is it intensifies the decomposition of the antibiotic, whilst the other auxiliary substances under investigation have no significant influence on the stability of the antibiotic.
