

Disciplina de farmacie galenică oficială și industrială  
(cond.: conf. Z. Hankó) și Disciplina de microbiologie și inframicrobiologie  
(cond.: conf. I. László, doctor în medicină) ale I.M.F. din Tg.-Mureș

**INFLUENȚA AGENȚILOR TENSIOACTIVI  
ASUPRA CEDĂRII CLORAMFENICOLULUI  
DIN SUPOZITOARE PREPARATE CU POLIETILENGLICOL  
1500 (PEG 1500)**

L. Adám, Zamfira Csath-Stinzel, I. Papp, Maria Gáspár, L. Domokos

Cercetările din ultimii ani au arătat că majoritatea antibioticelor se resorb satisfăcător prin mucoasa rectală (1, 2, 4, 8, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 26, 27). În urma acestor studii și datorită avantajelor pe care le prezintă supozitoarele, administrarea rectală a antibioticelor ia o amploare din ce în ce mai mare. Astfel, în momentul de față dintre antibioticele utilizate pe scară mai largă, cloramfenicolul este prescris destul de des sub formă de supozitoare, mai ales în pediatrie. Prepararea supozitoarelor cu cloramfenicol a preocupat pe mai mulți cercetători, studiind diferite aspecte ale problemei (8, 9, 10). Recent, colectivul condus de V. Cioacănelen a publicat un studiu detaliat (4) cu privire la supozitoarele de cloramfenicol și streptomycină. Ca bază au folosit excipienți grași (unt de cacao și emulgin), la care au adăugat laurilsulfat de sodiu pentru a favoriza resorbția antibioticelor. Acțiunea urmărită pe animale și om a corespuns rezultatelor obținute „in vitro”.

Faptul că cloramfenicolul este complet solubil în polietilenglicoli, proprietate — avantaj net la prepararea industrială a supozitoarelor, ne-a sugerat ideea de a întreprinde un studiu referitor la prepararea supozitoarelor de cloramfenicol cu un astfel de excipient, la care am adăugat diferiți agenți tensioactivi pentru a urmări influența lor asupra cedării medicamentului, respectiv asupra activității antibiotice a supozitoarelor.

Ghafor și colab. (8) prin experimente in vitro au constatat că, din supozitoarele preparate cu PEG, cloramfenicolul este cedat mai complet decât din supozitoarele obținute cu baze grase. Referitor la resorbția medicamentelor din supozitoare pe bază de PEG, cercetările mai vechi au demonstrat o cedare rapidă a unor medicamente (17, 18). Lucrările mai recente arată însă că majoritatea medicamentelor hidrosolubile sînt complet cedate de aceste baze, dar viteza de resorbție este mai redusă decât în cazul excipienților grași (6, 21). Alți autori (7, 24, 25), la compararea diferitelor baze de supozitoare, au obținut rezultatele cele mai slabe cu PEG. În general, indiferent de tipul bazei de supozitor, adăugarea agenților tensioactivi mărește viteza de resorbție a medicamentelor încorporate (3, 4, 5, 7, 28), dar există multe excepții și rezultatele publicate nu sînt de loc concludente (1, 11, 14, 24, 25).

#### Partea experimentală

Ca excipient pentru prepararea supozitoarelor am folosit PEG 1500 („Carboxav 1500” livrat de firma AUSTRANAL) care posedă proprietăți fizice care permit folosirea lui ca atare pentru prepararea supozitoarelor. La această bază am adăugat polisorbati („Tweenuri”) respectiv laurilsulfat de sodiu. Pentru compararea am mai folosit cîteva formule de baze compuse citate de literatură (30, 31). Rezultatele publicate (5, 23) arată că, în general cantități superioare de 5% agenți tensioactivi, practic nu influențează resorbția medicamentelor. De aceea am întreprins în toate cazurile aceeași cantitate, numai din laurilsulfatul de sodiu am folosit 1% dat fiind că această substanță, din punct de vedere fiziologic este mai puțin indiferentă decât polisorbati.

Am studiat în total 12 baze de supozitoare a căror compoziție e prezentată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Compoziția bazelor de supozitoare

Simbol	Compoziția bazei		
I	PEG 1500	100%	
II.	.. ..	95% + Polisorbit 21	5%
III.	.. ..	95% + Polisorbit 40	5%
IV.	.. ..	95% + Polisorbit 60	5%
V	.. ..	95% + Polisorbit 61	5%
VI.	.. ..	95% + Polisorbit 65	5%
VII.	.. ..	95% + Polisorbit 80	5%
VIII.	.. ..	99% + Laurilsulfat Na	1%
IX.	.. ..	95% + Apă	5%
X.	.. ..	95% + Glicerină	5%
XI.	.. ..	33% + PEG 6000	47% + Apă 20%
XU	.. ..	33% + PEG 6000	47% + PEG 400 20%

Supozitoarele au fost preparate prin topirea bazei, dizolvarea a 5% cloramfenicol în masa topită și turnarea în formă. Greutatea medie a unui supozitor a fost de 2.3 g, deci conțineau în medie 115 mg cloramfenicol.

## I. Studiul gradului de cedare a cloramfenicolului

Determinările le-am efectuat prin metoda Krowczynski (15), bazată de dozarea substanței active, care difuzează într-un anumit timp printr-o membrană semipermeabilă. Luând în considerare solubilitatea relativ redusă a cloramfenicolului, probele le-am analizat la 30, 60, 120 și 180 minute și pentru analiză am folosit întreaga cantitate de apă în care era cufundat vasul cu membrana semipermeabilă. Ca membrană am folosit foi de celofan.

Dozarea cloramfenicolului am efectuat-o printr-o metodă fotocolorimetrică descrisă de Simán (22), care se bazează pe reducerea cloramfenicolului în mediu acid, apoi diazotarea cu azoît de sodiu și tratarea cu beta-naftol. Rezultatele obținute sînt prezentate în următoarele tabele și grafice, în care supuzitoarele sînt trecute în ordinea descreșterii cantității de cloramfenicol cedate în decurs de 3 ore.

Tabelul nr. 2, respectiv graficul nr. 1 cuprinde valorile obținute la bazele formate din PEG 1500 și polisorbați.

Din tabel, respectiv grafic, reiese că față de PEG 1500 pur numai unii polisorbați (65, 61, 21 și 60) au influențat favorabil cedarea cloramfenicolului, pe cînd polisorbatul 80 și 40 au redus cantitățile cedate în decurs de 3 ore. Rezultatele cele mai bune s-au obținut cu bazele care conțineau polisorbați avînd valoarea HLB (Hydrophyl-Lipophyl Balance) în jur de 10. Peste această cifră gradul de cedare a scăzut și numai în primele minute a fost mai ridicat față de baza formată din PEG 1500 pur.

În tabelul nr. 3 și graficul nr. 2, am trecut rezultatele obținute cu baze formate din PEG 1500 și laurilsulfat de sodiu precum și PEG 1500 și 6000 la care am adăugat apă, glicerină sau PEG 400.

Datele inserate în tabelul nr. 3, respectiv graficul nr. 2, arată că în toate cazurile s-au obținut rezultate mai bune cu amestecuri decît cu PEG 1500 folosit ca atare. Rezultatele cele mai bune dintre toate bazele experimentale le-am obținut cu baza nr. VIII, formată din 99% PEG 1500 și 1% laurilsulfat de sodiu.

## II. Studiul microbiologic al supuzitoarelor

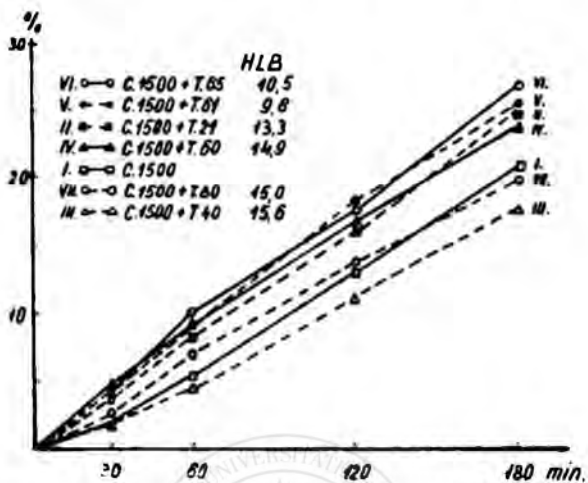
Pentru a controla activitatea antibiotică a supuzitoarelor, am întreprins un studiu microbiologic prin metoda difuziometrică descrisă de Farmacopeea Română, Ed. VIII, (29), comparînd zona de inhibiție a creșterii tulpinii *Bacillus subtilis* nr. 2589 produsă de cantități determinate din proba de analizat cu zona de inhibiție produsă de concentrații cunoscute din soluția de cloramfenicol standard. Singura modificare față de procedeul prevăzut de farmacopee a fost că în loc de cilindrii metalici, pe stratul superior solidificat al mediului de cultură am așezat rondele de hîrtie de filtru. Supuzitoarele le-am dizolvat în apă și aceste soluții s-au aplicat pe rondele. Ca etalon am folosit o soluție de cloramfenicol recent preparată, avînd o concentrație asemănătoare cu cea a soluțiilor de analizat.

Pentru a controla și stabilitatea în timp a supuzitoarelor, la aceste determinări am folosit atît supuzitoarele proaspăt preparate cît și supuzitoarele preparate cu 6 luni în urmă.

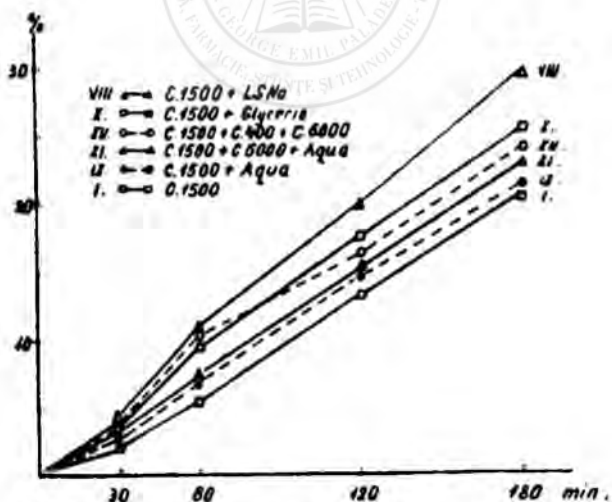
După o incubare de 24 ore s-a măsurat diametrul zonelor de inhibiție, s-a calculat media pentru fiecare cantitate a probelor paralele și a soluțiilor standard și s-a raportat activitatea probelor la activitatea soluțiilor etalon.

Rezultatele obținute exprimate în % față de soluțiile etalon sînt redată în tabelul nr. 4 și graficul nr. 3.

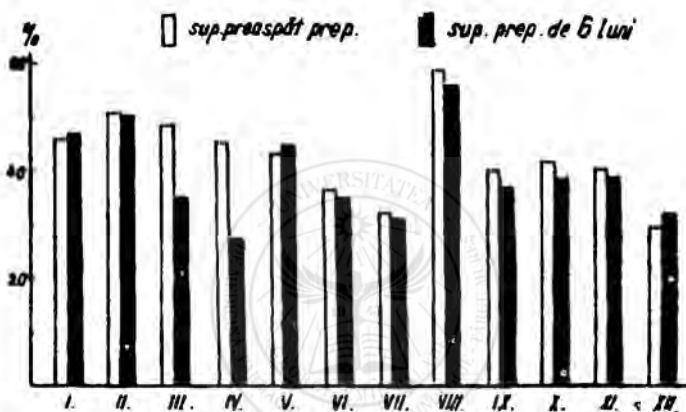
Din datele tabelului și ale graficului se poate constata că, numai cu 3 baze (II, III, VIII) am obținut rezultate mai bune decît cu PEG 1500 folosit ca atare, deci activitatea antibiotică a supuzitoarelor preparate cu diferiți ex-



Graficul nr. 1: Gradul de cedare al cloramfenicolului de baze conținând polisorbați.



Graficul nr. 2: Gradul de cedare al cloramfenicolului de diferite baze compuse.



Graful nr. 3: Activitatea antibiogramă a supozitoarelor în % față de soluția standard

Tabelul nr. 2.

Cantitățile de cloramfenicol cedate de baza formată  
din PEG 1500 și polisorbati

Simbolul bazei	Vârsoarea H.L.B a exci- pientului	Cantități de cloramfenicol în % cedate după:				
		30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	Total
VI.	10.5	4.20	5.35	8.30	8.90	26.75
V.	9.6	4.28	4.57	9.18	7.62	25.65
II.	13.3	3.75	4.60	7.75	8.85	24.95
IV.	14.9	4.87	4.65	7.75	6.95	24.22
I.	—	2.08	3.38	7.83	7.42	20.71
VII.	15.0	2.45	4.65	6.70	6.50	20.30
III.	15.6	2.24	2.42	6.78	6.52	17.96

Tabelul nr. 3.

Cantități de cloramfenicol cedate în timp de diferite baze complexe

Simbolul bazei	Cantități de cloramfenicol în % cedate după:				
	30 min.	60 min.	120 min.	180 min.	Total
VIII.	4.35	6.70	9.25	10.10	30.40
X.	3.60	6.15	8.00	8.00	25.75
XII.	3.75	6.60	6.15	7.90	24.40
XI.	3.18	3.95	7.82	8.16	23.11
IX.	2.85	4.10	7.95	6.80	21.70
I.	2.08	3.38	7.83	7.42	20.71

Tabelul nr. 4.

Activitatea antibiotică a supozitoarelor recent preparate  
și a celor preparate cu 6 luni în urmă

Simbolul bazei	Activitatea față de soluția standard (in %)	
	Sup. recent preparate	Sup. prep. cu 6 luni în urmă
I.	47.0	47.5
II.	50.7	50.4
III.	48.4	34.4
IV.	44.9	26.9
V.	43.2	44.4
VI.	36.5	34.8
VII.	31.8	31.1
VIII.	58.5	55.6
IX.	40.0	36.5
X.	41.5	37.8
XI.	40.6	38.4
XII.	29.4	31.4

cipienți nu arată un paralelism cu gradul de cedare determinat in vitro. Numai în cazul bazei nr. VIII care conține laurilsulfat de sodiu, există o concordanță în sensul că acest preparat, la care gradul de cedare a fost maxim, s-a dovedit a fi și cel mai activ.

Pe baza acestor rezultate se pare că, adaosurile de anumiți agenți tensioactivi sau alte substanțe pot mări, imediat după administrare, gradul de cedare al cloramfenicolului, însă practic, activitatea finală nu este îmbunătățită sau este chiar mai redusă. Excepție fac supozitoarele care conțin și laurilsulfat de sodiu.

Stabilitatea cloramfenicolului încorporat în bazele studiate s-a dovedit a fi corespunzătoare, obținând numai în 2 cazuri (la bazele III și IV) valori mai însemnat reduse, la supozitoarele conservate timp de 6 luni.

### Concluzii

1. Dintre polisorbati utilizati numai cei cu valoarea HLB in jur de 10 au marit in masura considerabila gradul de cedare al cloramfenicolului incorporat in PEG 1500.

2. Amestecurile de PEG continind si apa sau glicerina au asigurat o cedare mai rapida a cloramfenicolului fata de PEG 1500 folosit ca atare.

3. Dintre toate adaosurile, rezultatele cele mai bune s-au obtinut cu baza continind 1% laurilsulfat de sodiu.

4. Majoritatea supozitoarelor preparate cu baze compuse au avut o activitate antibiologica mai redusa decat cele preparate cu PEG 1500 pur, deci determinările microbiologice nu au aratat un paralelism cu gradul de cedare, cu excepția bazei VIII care conținea laurilsulfat de sodiu.

5. Stabilitatea în timp (6 luni) a supozitoarelor cu cloramfenicol, în afară de 2 cazuri (baza III și IV), a fost satisfăcătoare.

Sosit la redacție: 15 martie 1967.

### Bibliografie

1. BAN I., CIOCĂNELEA V., CZITROM E.: Farmacia (1965), 13, 1;
2. BLISSITT CH. W., TINKER B., HUSA W. J.: J. Pharm. Sci. (1961), 50, 56;
3. BRĂILEANU CL., STĂNESCU V., FICA C., GHERCULESCU D.: Farmacia (1965), 13, 631;
4. CIOCĂNELEA V. și colab.: Farmacia (1965), 13, 713;
5. CZETSCH-LINDENWALD H., MOTOVI M., KHALEK A.: Scientia Pharm. (1960), 23, 270;
6. ECKERT V., MÜHLEMANN H.: Pharm. Acta Helv. (1958), 33, 649;
7. FINCHER J. H., ENTREKIN D. N., HARTMAN C. W.: J. Pharm. Sci. (1966), 55, 23;
8. GHAFOOR M. A., HUYCK C. L.: Amer. J. of Pharm. (1962), 134, 63;
9. GROSS H. M., BECKER CH. H.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. (1953), 42, 498;
10. L'HOEST B.: J. Pharm. Belg. (1958), 13, 121 (cit. 8);
11. KAKEMI K., ARITA T., MURANISHI S.: Chem. Pharm. Bull. (1965), 13, 8, 976;
12. KELENTEY B., STENSZKY E.: Die Pharmazie (1960), 15, 158;
13. KELENTEY B., STENSZKY E.: Gyógyszerészet (1961), 5, 458;
14. KROGERUS V. E., TOLVI M.: Acta Pharm. Suecica (1965), 2, 327, ref. Sci. Pharm. (1966), 34, 167;
15. KROWCZYNSKI L.: Acta Poloniae Pharm. (1962), 19, 127;
16. OLÁH I.: Gyógyszerészet (1966), 10, 132;
17. PETERSON C. F., LEE C. O., CHRISTIAN J. E.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. (1953), 42, 731;
18. PETERSON C. F., GUIDA A. J.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. (1953), 42, 537;
19. RITSCHER W. A., ANTONY F.: Pharm. Ind. (1961), 23, 117;
20. RITSCHER W. A., ANTONY F., RITSCHER G.: Pharm. Ind. (1961), 23, 162;
21. SCHWARZ T. W., BICKSEL K.: Pharm. Acta Helv. (1963), 38, 861;
22. SIMÁN J.: Gyógyszerészet (1964), 8, 259;
23. STOLAR M. E., ROSSI G. V., BARR M.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. (1960), 49, 148;
24. TARDOS L., WEIMANN J., ELLŐ I.: Die Pharmazie (1959), 14, 526;
25. TARDOS L., ELLŐ I., MAGDA K., JOBBÁGYI ZS.: Acta Pharm. Hung. (1959), 29, 22-26
- TRANDAFILOV T., DRU-

MEV D., COIUHAROV P., HRISTOV K.: Farmacia (1963), 11. 129; 27. VARGAS L. C., IZQUIERDO B. A.: Arch. Pharm. (1961), 294. 153; 28. WHITHWORTH C. W., LAROCCA I. P.: J. Amer. Pharm Assoc. Sci. Ed. (1959), 48. 353; 29. Farmaopeca Română, Ediția VIII. Ed. Med. București, 1965; 30. MÜNDEL K., BUCHI J., SCHULTZ O. E.: Galenisches Praktikum. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1959; 31. GSTIRNER F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960.