

PROBLEME DE FARMACIE

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. Z. Hanko) și Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină) ale I.M.F. Tîrgu Mureș

STUDIUL INCOMPATIBILITĂȚII BORATULUI FENILMERCURIC CU UNELE HALOGENURI

L. Ádám, Zamfira Csath Stincel, dr. L. Domokos

Boratul fenilmercuric a fost introdus în practica medicală încă în anul 1941, ca substanță dezinfectantă, succedaneu al preparatelor cu iod (19). H. W. Hind (4) în 1947 preconizează acest preparat ca agent conservant pentru colire, apoi pentru soluții parenterale. Farmacopeea britanică din anul 1948 permite utilizarea nitratului fenilmercuric în concentrație de 0.002 % la prepararea soluțiilor injectabile. Farmacopeea cehoslovacă ed. II (1954) prescrie conservarea colirelor cu borat fenilmercuric. În ultimii 10—12 ani au apărut o serie de lucrări (1—18) în care se arată calitățile antibacteriene și fungicide remarcabile ale acestui preparat și se propune utilizarea lui pe scară tot mai largă, în special la soluțiile oftalmice. Ca urmare a acestor rezultate, boratul fenilmercuric a fost oficializat și în Farmacopeea Română ed. VIII și figurează în formula mai multor soluții oftalmice.

Din punct de vedere chimic nu este o substanță unitară, fiind un amestec de borat fenilmercuric (C_6H_5HgOBO) și hidroxifenilmercuric (C_6H_5HgOH). Concentrațiile în care se folosește variază între 0,01 % (1:10.000) și 0,0005 % (1:200.000). În farmacopeea noastră concentrația maximă în care figurează este de 0,004 % (1:25.000), iar cea minimă este de 0,001 % (1:100.000). După cercetările lui Ionescu Stoian și colab. (5), în aceste concentrații, boratul fenilmercuric asigură sterilizarea colirelor în decurs de 1 oră, condiție impusă de Suplimentul F. R. ed. VIII.

Pe lângă proprietățile avantajoase ale boratului fenilmercuric se cunosc și câteva deficiențe: fiind o substanță cu caracter cationic, este mai activă în mediu alcalin sau slab neutru decât în mediu acid, este incompatibilă cu substanțe anionice și reducătoare. În prezența clorurilor, bromurilor, iodurilor se formează halogenuri fenilmercurice cu o solubilitate foarte redusă în apă.

Din punct de vedere practic această ultimă incompatibilitate are o mare importanță mai ales la colire. Majoritatea soluțiilor oftalmice fiind izotonizate cu clorură de sodiu și conservate cu borat fenilmercuric, se pune problema dacă cu timpul nu formează precipitat, sau dacă în prezența clorurilor — chiar dacă nu apare precipitat — nu este diminuată acțiunea antimicrobiană. S-a semnalat (10) că boratul fenilmercuric precipită în prezența unor cantități foarte mici de bromhidrați de alcaloizi sau ioduri. Datele din literatură (10, 18) nu sînt concludente privind limitele de concentrații pînă la care nu se precipită halogenurile fenilmercurice, iar referitor la problema în ce măsură influențează halogenurile acțiunea antimicrobiană a boratului fenilmercuric nu am găsit date. Pentru a contribui la elucidarea acestor probleme ne-am propus determinarea cantităților minime de halogenuri care formează precipitat cu boratul fenilmercuric, precum și urmărirea efectului diferitelor cantități de cloruri, bromuri, ioduri asupra activității antimicrobiene a acestei substanțe.

Partea experimentală

1. *Determinarea limitelor concentrației halogenurilor până la care nu apare precipitat într-o soluție de 0,004 % borat fenilmercuric.* S-au adăugat cantități crescînde — începînd de la 0,00001 % — halogenuri la soluții de 0,004 % borat fenilmercuric și astfel s-au determinat concentrațiile minime de ioni de clor brom și iod care formează precipitat imediat sau în timp. S-au folosit săruri de producție indigenă de calitate „p.a.” și borat fenilmercuric livrat de firma Fluka calitatea „purum”. Rezultatele obținute sînt prezente în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Concentrațiile minime de halogenuri la care se formează precipitat într-o soluție de 0,004 % borat fenilmercuric

Sarea folosită	Concentrațiile minime de Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻ (în %), la care apare precipitat		
	la preparare	după 3 ore	după 3 zile
NaCl	>5,00	3,50	3,00
KCl	>5,00	>5,00	>5,00
CaCl ₂	>5,00	3,50	3,50
NaBr	0,001	0,001	0,001
NaI	0,0001	0,00001	0,00001

Din datele cuprinse în tabel reiese că, în concentrații sub 3 % Cl⁻, clorurile nu precipită nici în timp, pe cînd cu bromura se formează o opalescență deja la concentrația de 0,001 % Br⁻, iar cu iodura chiar la o concentrație foarte redusă (0,0001 % la preparare și 0,00001 % după 3 ore) de ioni I⁻ apare o opalescență.

2. *Studiul influenței halogenurilor asupra activității antimicrobiene a soluțiilor de borat fenilmercuric.* Indiferent de faptul că s-a format precipitat sau nu, soluțiile de 0,004 % borat fenilmercuric care conțineau diferite cantități de halogenuri au fost studiate microbiologic, pentru a determina în ce măsură este influențată activitatea antimicrobiană a soluțiilor.

Pentru determinările microbiologice s-a folosit o metodă difuziometrică în cutii Petri, care se bazează pe determinarea activității antimicrobiene a probelor cu ajutorul unei „drepte de inhibiție (regresie)”, întocmită cu 5 diluții din soluția standard (24).

Ca standard s-au folosit soluții de borat fenilmercuric de 1,8—2,7 — 4,0 — 6,0 — 9,0 mg % (soluțiile a—b—c—d și e). S-au folosit mediile de cultură nr. IV (stratul inferior) și nr. VII (stratul superior, în care s-au suspendat culturile de microorganism test) prescrise de F. R. VIII. Microorganismul test a fost *Bacillus subtilis* nr. 2589. Pe mediile de cultură solidificate s-au aplicat la distanțe egale 6 rondoale de hîrtie de filtru de 10 mm diametru și în centrul cutiei Petri s-a mai pus a 7-ea rondelă.

Pentru întocmirea dreptei de inhibiție s-au folosit 12 cutii Petri, grupate în 4 serii de cîte 3 cutii. În fiecare serie pe 3 rondoale s-a aplicat cîte 0,01 ml soluție standard „c” și alternativ pe celelalte 3 rondoale o altă soluție standard în aceeași cantitate, iar pe rondela din mijloc apă distilată. Probele conținînd pe lîngă 0,004 % borat fenilmercuric și diferite cantități de halogenuri, s-au aplicat pe cîte 3 rondoale în 3 cutii Petri și alternativ pe celelalte 3 rondoale

s-a pus sol. standard „c” (0,004 % borat fenilmercuric). Pe rondela din mijloc s-a pipetat soluție de halogenură fără borat fenilmercuric.

După 20 de ore de incubare, s-au măsurat diametrele zonelor de inhibiție și s-au calculat mediile aritmetice. După efectuarea corecțiilor respective (24), media diametrelor zonelor de inhibiție produse de cele 5 soluții standard au fost trecute într-un sistem de coordonate. În care pe abscisă era reprezentat logaritmul concentrației soluțiilor, iar pe ordonată diametrul zonelor de inhibiție. Prin punctele obținute s-a tras o dreaptă, cu ajutorul căreia s-a controlat linearitatea răspunsurilor, apoi s-a calculat coeficientul de regresione (înclinația dreptei) prin următoarea formulă:

$$b = \frac{Y_e - Y_a}{X_e - X_a} \text{ unde}$$

Y_e = media diametrelor zonelor de inhibiție produse de soluția standard „e” (concentrația maximă)

Y_a = media diametrelor zonelor de inhibiție produse de soluția standard „a” (concentrația minimă)

X_e = logaritmul concentrației soluției standard „e”

X_a = logaritmul concentrației soluției standard „a”

Cu ajutorul coeficientului de regresione, folosind formula de mai jos, s-a determinat activitatea probelor, exprimată în mg și în % borat fenilmercuric.

$$M = \text{num. log.} \frac{Y_p - \bar{Y}_c}{b} + \log R$$

M = activitatea probei în mg borat fenilmercuric

Y_p = media diametrelor zonelor de inhibiție produse de probă

Y_c = media diametrelor zonelor de inhibiție produse de soluția standard „c”
 b = coeficientul de regresione

R = concentrația soluției standard „c” în mg %

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelele nr. 2 și 3, în care lângă media diametrelor zonelor de inhibiție am trecut și valoarea abaterii standard.

Din tabelul nr. 2 reiese că, clorurile nu reduc activitatea boratului fenilmercuric, ci din contra, se pare că la anumite concentrații intensifică încă efectul antimicrobian. Ținînd însă cont de limitele de eroare, aceste diferențe de activitate nu sînt semnificative.

În cazul prezenței bromurii de sodiu (tabelul nr. 3) se poate observa o diminuare netă a activității acesteia, pînă la concentrația de 1,5 % Br^- , după care activitatea se apropie de cea inițială.

Datele prezentate în tabelul nr. 3 arată că și în cazul asocierii boratului fenilmercuric cu iodura de sodiu efectul antimicrobian este mult mai redus însă peste o anumită concentrație efectul se intensifică.

Aparenta intensificare a efectului peste anumite concentrații de bromuri și ioduri — desigur — se datorește faptului că se creează condiții nefavorabile pentru dezvoltarea microorganismului. Trebuie însă menționat că, soluțiile de bromură și iodură de sodiu, fără borat fenilmercuric, în concentrațiile folosite, n-au avut nici o dată efect inhibant asupra proliferării microorganismului test.

Tabelul nr. 2

Activitatea antimicrobiană a soluțiilor de borat fenilmercuric 0,004 %
în prezența diferitelor cantități de cloruri

Conc. în Cl- (%)	Sarea folosită	Media diam. zon. de inhib (mm)		Coef. de regres.	Activitatea prob.	
		probă	sol stand. „c”		mg BFM	% BFM
0,001	NaCl	16,70±1,20	16,18±0,62	14,0	4,26	106,5
0,010	..	17,11±0,89	16,18±0,62	14,0	4,66	116,5
0,100	..	19,26±0,85	18,74±0,60	15,8	4,31	107,7
0,500	..	17,26±1,08	16,83±0,34	14,9	4,27	106,7
1,000	..	15,33±1,38	14,78±0,12	12,5	4,39	109,7
1,500	..	14,63±0,44	14,78±0,12	12,5	3,89	97,2
2,000	..	16,68±1,27	16,83±0,34	14,9	3,91	97,7
2,500	..	14,24±0,73	14,78±0,12	12,5	3,62	90,2
3,000	..	14,76±0,57	14,78±0,12	12,5	4,00	100,0
0,001	KCl	18,55±1,34	18,74±0,68	15,8	3,89	97,5
0,010	..	18,90±0,87	18,74±0,68	15,8	4,09	102,2
0,100	..	19,43±1,58	18,74±0,68	15,8	4,42	110,5
0,500	..	19,48±0,98	18,74±0,63	15,8	4,46	111,5
1,000	..	15,94±0,48	15,04±0,35	12,7	4,71	117,7
1,500	..	16,76±0,92	16,83±0,34	14,9	3,96	99,0
2,500	..	16,49±1,20	16,83±0,34	14,9	3,80	95,0
2,500	..	16,48±0,66	16,43±0,45	14,5	4,03	100,3
0,500	CaCl ₂	16,81±0,59	16,43±0,45	14,5	4,25	106,2
1,000	..	15,74±1,15	15,04±0,35	12,7	4,54	113,5
1,500	..	15,44±0,93	15,04±0,35	12,7	4,30	107,7
2,000	..	16,61±0,76	16,83±0,34	14,9	3,88	97,0
2,500	..	17,07±1,24	16,43±0,45	14,5	4,43	110,7

Tabelul nr. 3

Activitatea antimicrobiană a soluțiilor de borat fenilmercuric 0,004 %
în prezența diferitelor cantități de bromuri sau ioduri

Conc. în Br- sau J- (%)	Sarea folosită	Media diam. zon. de inhib (mm)		Coef. de regres.	Activitatea prob.	
		probă	sol stand. „c”		mg BFM	% BFM
0,001	NaBr	15,28±0,83	16,38±0,62	14,3	3,35	83,7
0,010	..	13,90±0,68	16,38±0,62	14,3	2,68	67,0
0,100	..	12,47±0,35	16,38±0,62	14,3	2,13	54,2
0,500	..	13,77±1,17	16,38±0,62	14,3	2,63	65,7
1,000	..	14,14±0,73	15,51±0,38	13,1	3,15	78,7
1,500	..	15,21±0,96	16,38±0,62	14,3	3,31	82,7
2,000	..	14,17±1,26	14,21±0,57	11,6	3,97	99,2
0,001	NaI	17,66±1,35	18,98±0,71	16,0	3,31	82,7
0,010	..	10,48±0,83	14,21±0,57	11,6	1,84	46,0
0,100	..	11,28±0,78	14,21±0,57	11,6	2,24	56,0
0,500	..	14,53±0,75	18,98±0,71	16,0	2,11	52,7
1,000	..	15,88±1,38	18,98±0,71	16,0	2,56	64,0
1,500	..	13,42±1,10	14,20±0,57	11,6	3,42	85,5
2,000	..	17,22±1,06	15,51±0,38	13,1	5,41	135,2

Concluzii

1. Clorurile pînă la concentrația de 3,0 % Cl^- , nu formează precipitat într-o soluție de 0,004 % borat fenilmercuric și nu au nici un efect semnificativ asupra activității antimicrobiene a acestei soluții.

2. Bromurile, iodurile, chiar și în concentrații foarte mici, formează halogenuri fenilmercurice, practic insolubile în soluții de 0.004% borat fenilmercuric, efectul antimicrobian fiind redus considerabil.

Sosit la redacție: 20 martie 1970.

Bibliografie

1. ARGINTEANU M. și colab.: Practica Farmaceutică (1968), 1, 1, 61; 2. BOGS U.: Die Pharmazie (1960), 15, 603; 3. GUBITZ H.: Dtsch. Apoth. Ztg. (1966) 106, 1282, 1324; 4. HIND H. W., GOYAN: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1947), 36, 33, cit. Kedvessy (6); 5. IONESCU STOIAN P. și colab.: Farmacia (1967), 15, 137; 6. KEDVESSY GY., SZEPESSI A.: Acta Pharm. Hung. (1955), 25, 206; 7. KEDVESSY GY., BOGNAR SZ.: Pharm. Z-halle (1958), 97, 573; Acta Pharm. Hung. (1957), 27, 137.
8. KEDVESSY GY.: Gyógyszerészet (1958), 2, 63; 9. KEDVESSY GY.: Pharm. Z-halle (1961), 100, 109; 10. KEDVESSY GY., KATA M.: Gyógyszerészet (1962), 6, 135; 11. KEDVESSY GY. și colab.: Gyógyszerészet (1964), 8, 214; 12. KOHN S. R., GERSHEN FELD I., BARR M.: J. Pharm. Sciences (1963), 52, 967; 13. NEUHAUS H. J., KNY L., RICHTER J.: Die Pharmazie (1966), 21, 37; 14. NEUWALD F.: Dtsch. Apoth. Ztg. (1964), 104, 653; 15. NEUWALD F., SOEHERING K., KLINGMÜLLER O.: Arch. Pharm. (1959), 292, 101; 16. SOEHERING K., KLINGMÜLLER O., NEUWALD F.: Arzneimittelforsch. (1959), 9, 349; 17. SPEISER P.: Pharm. Acta Helv. (1968), 43, 193; 18. STEIGER K.: Pharm. Acta Helv. (1950), 25, 107; cit. KEDVESSY (10); 19. WYSS-CHODAT F., FEHR A., VETTER H.: Merks Jahrsbericht (1941), 55, 218; cit. NEUHAUS (13); 20. Farmacopeea Română Ed. VIII, 1965; 21. Farmacopeea Română Ed. VIII, Suppliment 1968; 22. British Pharmacopoeia, 1948; 23. Pharmacopoea Bohemoslovenica Ed. II., 1954; 24. Pharmacopoea Hungarica, Ed. VI I. 1967.