

STUDIUL CROMATOGRAFIC AL STABILITĂȚII UNOR ANTIBIOTICE INCORPORATE IN POLIETILENGLICOL-GELURI

dr. Éva Szánthó, dr. L. Ádám, Emanuela Pețeanu, dr. L. Domokos

Gelurile de polietilenglicoli (P.E.G.), deși întrunesc o serie de proprietăți avantajoase și sînt solicitate de terapetica modernă, cauzează uneori incompatibilități cu unele antibiotice, semnalate și în literatura de specialitate (2, 3, 5, 12, 22). Acestea se manifestă prin apariția unor modificări în aspectul unguentelor (colorații, modificări de viscozitate) sau prin micșorarea activității antibioticului, datorită degradării, fără modificări vizibile.

Într-o lucrare anterioară (1) am arătat modificările survenite în activitatea unor antibiotice (cloramfenicol, tetracilină hidroclorică, eritromicină lactobionică, stamicin) încorporate în diferite geluri de P.E.G. (13, 16, 20, 24, 25, 26), în concentrație de 1%, prin determinarea activității antimicrobiene a unguentelor, imediat după preparare precum și la diferite intervale de timp.

Gelurile s-au preparat din amestecuri de polimeri diferiți, cu sau fără adaos de propilenglicol, emulgatori și apă.

Astfel gelul nr. I era format din P.E.G. 1500 + propilenglicol (85 + 15); gelurile nr. II și VI din doi polimeri: P.E.G. 4000 + 400 (60 + 40), respectiv P.E.G. 400+1500 (50+50); gelul nr. III din P.E.G. 400+4000+Alc. cetilic (47,5+47,5+5); gelul nr. IV din P.E.G. 400+4000+Span 40+apă (45+45+1+9); gelul nr. V din trei polimeri: P.E.G. 400 + 1500 + 4000 (57,5 + 20+22,5) și gelul nr. VII din doi polimeri cu greutatea moleculare îndepărtate P.E.G. 200+6000 (60+40).

În lucrarea de față ne-am propus să urmărim stabilitatea antibioticelor amintite în gelurile de polietilenglicol, folosind metoda cromatografiei în strat subțire.

Material și metodă

În principiu, pentru aprecierea eventualelor degradări în cazul gelurilor conservate timp de 3, respectiv 9 luni, am expus alături de antibioticul pur ca martor și produșii de descompunere, obținuți prin hidroliză acidă sau alcalină — dependent de antibiotic. Probele au fost dizolvate în metanol (1 g → 10 ml), cu excepția stamicinului, care s-a dizolvat într-un amestec de metanol-dimetilformamidă (3:1) pentru a evita descompunerea antibioticului încă în timpul migrării. Pe cromatoplăci (10×20, 20×20 cm) s-au aplicat cantități de 0,02 ml (20 gamma).

Stratul subțire s-a preparat manual din silicagel „Ionosil“ de proveniență indigenă — sulfat de calciu-apă (30:5,10:140) cu excepția gelurilor de tetracilină, unde stratul subțire s-a efectuat din silicagel cu ajutorul unei soluții de EDTA 5%, cu pH 7,5 (10:28).

După o conservare de 3 luni, s-au efectuat analize cromatografice numai în cazul în care s-a observat o diminuare în activitatea antibioticului, prin aplicarea metodei microbiologice (1). După o perioadă de 9 luni au fost analizate toate unguentele.

Dintre metodele cromatografice în strat subțire, indicate de literatura de specialitate pentru cele 4 antibiotice (4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 21), am aplicat metoda elaborată de *Sahli* și colab. (19), în cazul gelurilor de cloramfenicol; pentru cele de clorhidrat de tetraciclină metoda lui *Fernandez* (6); stabilitatea lactobionatului de eritromicină și a stamincinului a fost urmărită cu ajutorul metodelor preconizate de *Nussbaumer* (14, 15). Descrierea detaliată a modului de lucru a fost comunicată într-o lucrare anterioară (23).

Rezultate și discuții

1. După 3 luni de conservare, cloramfenicolul, în gelurile studiate, a prezentat o activitate neschimbată, valorile obținute situându-se între 94—106%. Cromatografierea deci s-a efectuat numai după 9 luni de conservare. După această perioadă, în cele 7 geluri, alături de cloramfenicolul cu $R_f=0,77$, în forma unor spoturi mici cu $R_f=0,64$, apare aminoalcooolul, produs de degradare, care însă nu afectează în mare măsură activitatea antibiotică (90—99%) (fig. nr. 1).

2. Clorhidratul de tetraciclină a prezentat o accentuată scădere în activitate după 3 luni de conservare în gelurile nr. IV, III, VII și V (97%, 86%, 62%, 50%). În fig. nr.2 sînt redată rezultatele obținute prin cromatografierea gelului nr. IV, după 3 luni de conservare.

Din acest gel, în afara spotului de tetraciclină cu $R_f=0,67$, s-a putut identifica prezența încă a două spoturi, 4-epitetraciclină ($R_f=0,40$) și anhidrotetraciclină ($R_f=0,75$).

După o perioadă de 9 luni, toate gelurile conținind tetraciclină au fost supuse cromatografierii. Rezultatele sînt redată în figura nr. 3.

Cum se poate observa, gelul nr. I s-a dovedit a fi cel mai stabil, cu un singur spot de descompunere (4-epitetraciclină), avînd însă o activitate relativ redusă (34%). În gelurile nr. II, V, VI și VII, pe lângă 4-epitetraciclină apare și anhidrotetraciclină. În gelurile III și IV se poate identifica numai anhidrotetraciclină, inactivă din punct de vedere terapeutic (activitate antibiotică 0,2—0,1%).

3. Conform determinărilor bacteriologice, activitatea lactobionatului de eritromicină scade în oarecare măsură după 3 luni de conservare în gelurile de P.E.G., această scădere fiind mai accentuată în gelul nr. VI (25%).

În figura nr. 4 sînt redată rezultatele obținute în urma cromatografierii eritromicinei din gelul nr. VI.

Pe cromatogramă lângă eritromicină cu $R_f=0,19$, apare un singur spot de descompunere, cu $R_f=0,64$.

După o perioadă de 9 luni de conservare, acest produs de degradare se poate identifica, în cantitate mică, în fiecare din cele 7 geluri, (activitate antibiotică între 79—94%). În gelul nr. VI apare și un al doilea spot de descompunere, cu $R_f=0,26$, activitatea eritromicinei scăzînd la 72% (fig. nr. 5).

ÉVA SZÁNTÓ ÉI COLAB.: STUDIUL CROMATOGRÁFIC AL STABILITĂÉII UNOR ANTIBIOTICE ÎNCORPORATE ÎN POLIETILENGLICOL-GELURI

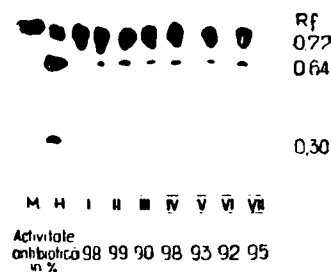


Fig. nr. 1: Descompunerea cloramfenicolului în geluri după 9 luni de depozitare. M = martor; H = produși de hidroliză; I—VII = nr. gelurilor

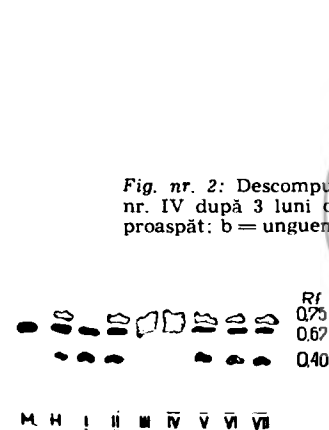


Fig. nr. 2: Descompunerea tetraciclinei în gelul nr. IV după 3 luni de depozitare, a = unguent proaspăt; b = unguent după 3 luni de conservare

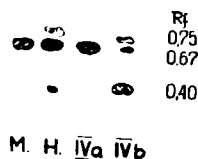


Fig. nr. 3: Descompunerea tetraciclinei în geluri după 9 luni de depozitare

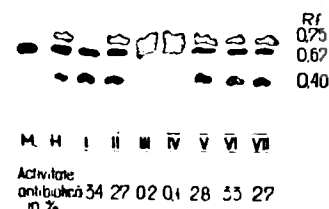
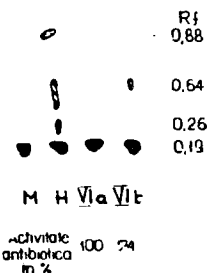


Fig. nr. 4: Descompunerea eritromicinei în gelul nr. VI, după 3 luni de depozitare. a = unguent proaspăt; b = unguent după 3 luni de conservare



ÈVA SZÁNTÓ ÈI COLAB.: STUDIUL CROMATOGRIFIC AL STABILITĂÈII UNOR ANTIBIOTICE ÎNCORPORATE ÎN POLIETILENGLICOL-GELURI

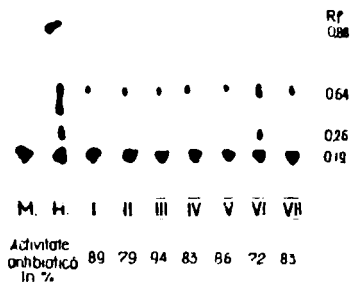


Fig. nr. 5: Descompunerea eritromicinei în geluri după 9 luni de depozitare

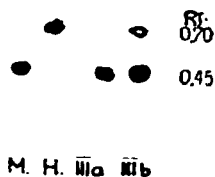


Fig. nr. 6: Descompunerea stamicinei în gelul nr. III după 3 luni de depozitare. a = unguent proaspăt; b = unguent după 3 luni de conservare

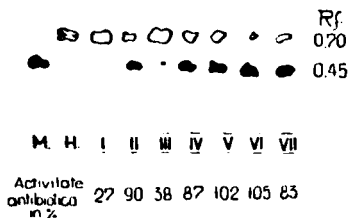


Fig. nr. 7: Descompunerea stamicinei în geluri după 9 luni de depozitare

4. Stamicinul suferă o descompunere mai accentuată după 3 luni de conservare în baza nr. III (activitate antibiotică 48%). Alături de stamicin cu $Rf=0,45$ apare primul produs de descompunere cu $Rf=0,70$, neputându-se identifica prezența micozamei (fig. nr. 6).

După 9 luni de conservare, descompunerea continuă în gelul III, stamicinul abia putându-se identifica alături de produsul de degradare (activitate antibiotică 38%). În gelul nr. I stamicinul dispare complet, se poate pune în evidență numai produsul de descompunere (activitate antibiotică 27%).

În restul gelurilor, deși apar asemenea spoturi în cantitate mică, activitatea antibiotică se menține la valori ridicate (fig. nr. 7).

Metodele cromatografice în strat subțire au confirmat pe deplin toate datele obținute în urma determinărilor bacteriologice, fiind totodată față de acestea mult mai simple și expeditiv.

Concluzii

1. Cloramfenicolul, în gelurile studiate, se descompune într-o mică măsură, numai după 9 luni de conservare, prin apariția unui singur spot de descompunere.

2. Tetraciclina, după 3 luni de conservare, suferă o scindare parțială în 4-epitetracilină și anhidrotetracilină, puse în evidență în gelurile nr. IV, III, VII și V. După 9 luni, în gelurile nr. III și IV, apare numai anhidrotetraciclina (inactivă din punct de vedere terapeutic).

3. Eritromicina, după 3 luni de conservare, se descompune mai accentuat numai în gelul nr. VI. După 9 luni de stocare degradarea continuă în acest gel, putându-se identifica și în celelalte geluri cite un produs de descompunere.

4. Stamicinul degradat parțial după 3 luni de conservare în gelul nr. III abia se poate identifica după o perioadă de 9 luni. În gelul nr. I stamicinul dispare complet.

Metodele cromatografice în strat subțire au confirmat datele obținute în urma determinărilor bacteriologice, fiind totodată față de acestea mult mai simple și expeditiv.

Sosit la redacție: 19 februarie 1973.

Bibliografie

1. *Ádám L., Szánthó E., Pețeanu E., Domokos L.*: Rev. Med. (1972), 18, 4, 453; 2. *Arkel C. Gy.*: Annales Pharm. Franç. (1960), 18, 73; 3. *Baliu Șt., Boteanu S., Barcaru V.*: Practica farm. (1969), 2, 2, 85; 4. *Bozzi F., Valdebouze*: J. of Chromatographie (1972), 72, 426; 5. *Coates L. V., Pashley M. L.*: J. Pharm. Pharmacol. (1961), 13, 620; 6. *Fernandez A. A., Noceda V. T., Carrera E. S.*: J. of Pharm. Sci. (1969), 58, 4, 443; 7. *Grigorescu E., Verbuță A., Jiduc E.*: Practica farm. (1970), 3, 2, 125; 8. *Hoeck G., Kapetanidis I., Mirimanoff A.*: Pharm. Acta Helv. (1972), 5, 316; 9. *Kapadia G. I.*: J. Pharm. Sci. (1964), 53, 223; 10. *Libosvar L.*: Ceszkoslov. Farm. (1972), 11, 73; 11. *Lloyd P. B., Cornford C. C.*: J. of Chromatographie (1970), 53, 403; 12. *Monciu D., Venera C., Economu V., Godeanu A.*: Farmacia (1967), 15, 7, 433; 13. *Münzel K., Büchi I., Schultz O. E.*: Ga-

lenisches Praktikum Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1959; 14. *Nussbaumer P. A.*: Pharm. Acta Helv. (1967), 42, 2, 124; 15. *Nussbaumer P. A.*: Pharm. Acta Helv. (1968), 43, 8, 462; 16. *Popescu C.*: Farmacia (1962), 10, 3, 149; 17. *Richard C., Radecka C., Hughes D. W., Wilson W. L.*: J. of Chromatographie (1972), 67, 69; 18. *Saba R., Monnier D., Khalil F. R.*: Pharm. Acta Helv. (1967), 6, 335; 19. *Sahli M., Ziegler H., Oesch M.*: Pharm. Ztg. verein Apoth. Ztg. (1965), 110, 1542 ref. Pharm. Zhalle (1967), 106, 5, 319; 20. *Schulte K. E., Kassem M. A.*: Pharm. Acta Helv. (1964), 39, 6, 383; 21. *Simmons D. L., Coorengel C. K., Rubelka R., Seers P.*: J. Pharm. Sci. (1966), 55, 219; 22. *Stănescu N., Savopol E.*: Substanțe auxiliare farmaceutice. Ed. med., București, 1969; 23. *Szánthó E., Ádám L., Domokos L.*: Aplicarea cromatografiei în strat subțire pentru controlul stabilității unor antibiotice în preparate dermice. Lucrare susținută la U.S.S.M., Filiala Mureș la 22 II 1973; 24. *** Österreichisches Arzneibuch, Ed. IX, 1960; 25. *** Pharmacopectea Hungarica, Ed. VI, 1967; 26. *** Praescriptiones Magistrales Schweizerische Apothekerverein, 1956.
