

cum rezultă se pot doza soluții cu vit. B<sub>6</sub> alături de care se găsesc și cantități pînă la echivalente de vit. PP. Pentru prepararea soluțiilor am utilizat nicotinamida pură.

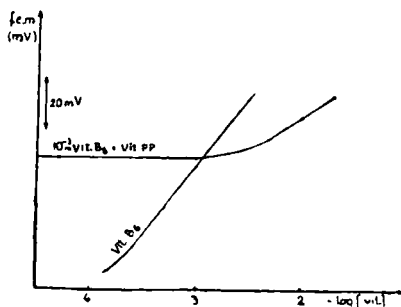


Fig. nr. 5

**Cisteina.** Prin măsurarea f.e.m. a celulei electrolitice conținând soluție standard 1 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> și apoi soluție conținând 1 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> vitamină B<sub>6</sub> în amestec cu cisteină 10<sup>-2</sup> m,  $\Delta E = 1$  mV. Aceasta dovedește posibilitatea dozării vit. B<sub>6</sub> în prezența unui exces mare de cisteină.

**Glucosa.** Idem cu cisteina.

**Sosit la redacție:** 11 decembrie 1976.

#### Bibliografie

1. Nobuhiko Ishibashi, Kenyu Kina, Nobuko Maekawa: Chemistry Letters (1973), 119; 2. Kenyu Kina, Nobuko Maekawa, Nobuhiko, Ishibashi: Bull. Chem. Soc. of Japan (1973), 46, 2772; 3. Luca C., Semenescu Gh.: Rev. de chimie (1975), 11, 26, 946; 4. Luca C.: ph-ul și aplicațiile lui. Ed. tehnică, București, 1973; 5. Helen J. James, Gary P. Cormack, Henry Freiser: Analyt. Chemistry (1972), 44, 853; 6. Baloescu C., Sterescu M.: Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor. Ed. medicală, București, 1975.

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

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL COLIRELOR VÍSCOASE CU ANTIBIOTICE

dr. L. Ádám, M. Giurgiu, dr. L. Domokos, Lenke Lórincci

Colirele viscoase prezintă în multe cazuri acțiune terapeutică mai avantajoasă decât soluțiile oftalmice obișnuite (1, 3, 4, 7, 9).

Acțiunea favorabilă a agenților de viscozitate adăugați la colire se poate explica pe de o parte prin reducerea tensiunii de interfață, care

asigură o adezivitate și o umectare mai bună a mucoasei oculare, pe de altă parte prin faptul că aceste colire sînt mai puțin iritante decît soluțiile obișnuite, nu produc la instilare lăcrămare și clipiri atît de frecvente. Factorul dominant însă pare a fi viscozitatea mărită a solventului, care asigură un contact mai îndelungat între medicament și mucoasa oculară (2).

La ora actuală, cei mai mulți specialiști consideră că soluțiile cu viscozități între 10—40 cP sînt optime, atrăgînd totodată atenția că la o viscozitate de peste 50 cP există pericolul obstruării canalului lacrimal. Dacă în cazul utilizării metilcelulozei în concentrație de 0,25—0,75% această cerință este satisfăcută, la folosirea alcoolului polivinilic în concentrație de 1,4% preconizată de mai mulți autori (7) (la alegerea concentrației agentului de viscozitate s-a ținut cont numai de indicele de refracție a soluției), viscozitatea este numai între 1 și 2 cP, totuși rezultatele obținute — în numeroase cazuri — au fost la fel de bune, unii considerînd soluția de APV din anumite puncte de vedere chiar mai corespunzătoare decît soluțiile de MC mai viscoase.

Pe de o parte aceste considerente, pe de altă parte numărul redus de lucrări referitoare la antibiotice, din acest domeniu, ne-a sugerat ideea de a întreprinde cercetări, privind studiarea influenței concentrației și eventualele acțiuni specifice a unor agenți de viscozitate asupra eficienței a trei antibiotice uzuale în oftalmologie: cloramfenicol, clorhidrat de tetracilină și sulfat de neomicină. Ca agenți de viscozitate, pe lingă metilceluloză și alcool polivinilic, substanțele cele mai frecvent utilizate, am mai folosit: carboximetilceluloză sodică, alginat de sodiu și doi înlocuitori de plasmă, polivinil-pirolidona și dextranul.

S-au studiat următoarele aspecte:

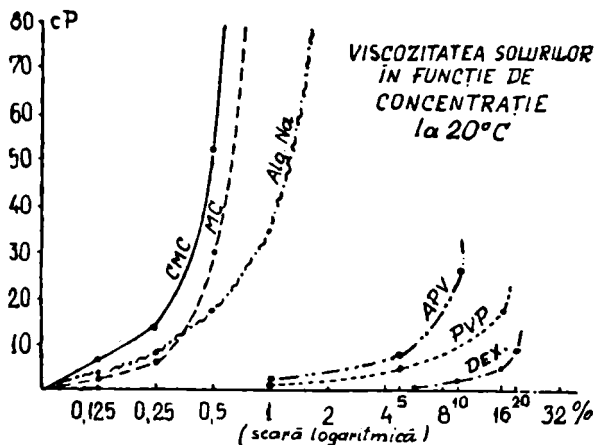
1. *Determinarea concentrațiilor de agenți macromoleculari, care asigură viscozități asemănătoare.*

Deoarece același sort de substanță macromoleculară, livrată de diferite fabrici, poate avea constante fizice semnificativ diferite, prima dată am determinat variația viscozității solurilor substanțelor utilizate în funcție de concentrație. Pe baza acestor date s-au ales concentrații de substanțe macromoleculare în așa fel ca viscozitatea solurilor să fie cuprinsă între 10 și 30 cP (graficul nr. 1).

Aceste concentrații au fost următoarele: MC—0,5% (27 cP); CMC Na—0,25% (17 cP); Natr. alginic—0,75% (18 cP); Alcool polivinilic—8% (22 cP); Polivinil pirolidonă—16% (15 cP); Dextran—20% (10 cP).

2. *Influența agenților macromoleculari asupra activității antimicrobiene a antibiocielor.*

Folosind soluții cu viscozități de aceeași ordine de mărime, dar avînd concentrații procentuale în agenți de viscozitate foarte diferite (0,25% la CMC Na și 20% la Dextran), s-a testat microbiologic influența substanțelor macromoleculare asupra activității antimicrobiene a cloramfenicolului, a tetraciclinei hidroclorice și a neomicinei sulfurice. Din rezultatele obținute se poate constata că, imediat după preparare, în pofida diferențelor mari de concentrații în agenți de viscozitate, atît soluțiile de cloramfenicol cît și cele de tetracilină și neomicină au avut activități asemănătoare, neobservîndu-se diminuări semnificative de eficacitate datorită



Graficul nr. 1

absorbției antibioticelor pe macromolecule, eventualelor complexări sau altor motive.

### 3. Influențarea vitezei de dializă a antibioticelor.

În vederea elucidării influenței substanțelor macromoleculare asupra vitezei de trecere a antibioticelor prin membrana semipermeabilă, s-au făcut experiențe de dializă, determinând la 1, 2, 4 și 24 ore cantitățile de antibiotice dializate din soluțiile viscoase în apă la 37° C, printr-o membrană de celofan.

S-a observat că la 24 ore cantitățile de antibiotice trecute prin membrană au fost mult mai reduse în prezența agenților de viscozitate care figurau în concentrații mai mari (APV, PVP și Dextran), observându-se și mărirea cantității de lichid în celulele de dializă ce conțineau aceste substanțe macromoleculare. Fenomenul ne-a avertizat că trebuie să ținem cont și de presiunea coloidal-osmotică a soluțiilor. În consecință, folosind ca martor o soluție de Macrodex 6%, am determinat prin metoda de dializă concentrațiile de APV, PVP și Dextran (al cărui greutate moleculară nu era specificată de fabrică) la care presiunea coloidal-osmotică a fost aproximativ egală cu cea a Macrodexului.

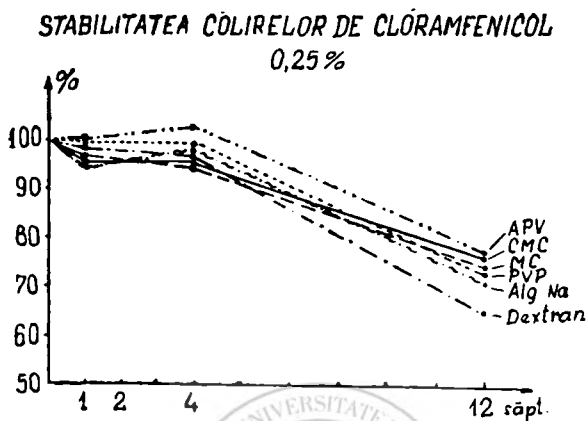
S-au obținut următoarele valori: PVA — 3%; PVP — 3,5%; Dextran — 3%.

În continuare s-au utilizat aceste substanțe în concentrațiile astfel obținute și s-au repetat experiențele de dializă cu cloramfenicol și cu neomicină sulfurică. În concentrațiile noi, nici unul dintre agenții de viscozitate nu a influențat în măsură mai mare dializa antibioticelor.

### 4. Studiul stabilității în timp al antibioticelor în soluții viscoase.

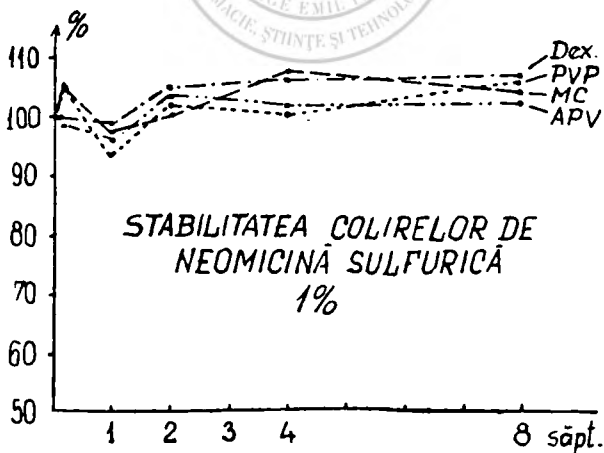
În soluțiile de clorhidrat de tetraciclină s-a format precipitat în decurs de 24 de ore în prezența tuturor agenților de viscozitate studiați. La colirele cu sulfat de neomicină și cloramfenicol, s-a urmărit timp de 2, respectiv 3 luni activitatea antibiotică, prin metoda difuziometrică în

cutii Petri, folosind ca microorganism-test *Bacillus subtilis* nr. 2589. Din rezultatele prezentate în graficul 2 și 3 reiese că activitatea neomicinei a rămas practic neschimbată timp de 2 luni, iar în cazul cloramfenico-



Graficul nr. 2

lului, în curs de o lună inactivările au fost sub 10%, după 3 luni activitatea s-a menținut între 65 și 77% față de cea inițială.



Graficul nr. 3

Menționăm că picăturile de ochi viscoase cu neomicină și cloramfenicol au fost administrate timp de o săptămână la iepuri, fără să se observe semne de iritație.\*

### Concluzii

— Mărirea exagerată a concentrației agentului macromolecular, în vederea asigurării viscozității optime a colirelor, nu este indicată, datorită presiunii coloid-osmotice ridicată a soluțiilor mai concentrate.

— Viteza de dializă a cloramfenicolului și neomicinei este puțin influențată de agenții de viscozitate folosiți în concentrații aproximativ izoosmotice, iar la starea de echilibru, aceste colire nu au arătat deosebiri semnificative față de cele neviscoase.

— Stabilitatea în timp a colirelor viscoase de cloramfenicol a fost corespunzătoare timp de 1 lună, iar sulfatul de neomicină și-a menținut practic neschimbată activitatea inițială timp de 2 luni în soluțiile substanțelor macromoleculare neionogene. Soluțiile de clorhidrat de tetraciclină s-au tulburat în decurs de 24 ore, în prezența fiecărui agent de viscozitate studiat.

Sosit la redacție: 9 aprilie 1977.

### Bibliografie

1. *Blaugh S., Canada L.*: Amer. J. Pharm. (1965), 22, 12, 662;
2. *Chral S. S., Robinson J. R.*: L. Pharm. (1974), 63, 8, 1218;
3. *Ciocănelea V. și colab.*: Farmacia (1960), 8, 2, 163;
4. *Csontos Á. și colab.*: Gyógyszerészet (1972), 16, 7, 247;
5. *Fica C. și colab.*: Farmacia (1968), 16, 12, 751;
6. *Fica C.*: Farmacia (1969), 17, 6, 347;
7. *Grosz I., Takács N. C.*: Arzneimitt. Forsch. (1967), 17, 9, 1213;
8. *Ionescu Stoiian P. și colab.*: Medicamente injectabile și colire, Ed. med. București, 1970;
9. *Mueller W. H., Dardorff D. L.*: J.A.Ph.Ass.Sc.E. (1956), 45, 334.

Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Rácz-Kotilla doctor farmacist), Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină) și Disciplina de farmacognozie (cond.: prof. dr. G. Rácz doctor farmacist) ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

## ACȚIUNEA ANT'BIOT'CĂ A EXTRACTELOR DE FLORES CALENDULAE

dr. Elisabeta Rácz-Kotilla, dr. M. Péter, dr. G. Rácz

*Fazakas și Rácz* (1) au urmărit acțiunea tricomonacidă a unor remedii vegetale folosite în medicina populară românească. Florile de *Calendula officinalis* s-au evidențiat printr-o acțiune puternică, confirmată de *Gracza și Szász* (3). Autorii din urmă au dovedit că fracțiunea vola-

\* Mulțumim pe această cale tov. dr. Merlescu Lucian, șeful Biobazei I.M.F. Tîrgu-Mureș, pentru ajutorul acordat în efectuarea acestor cercetări.