

STUDIUL OBTINERII ȘI AL STABILITĂȚII UNEI PULBERI SUSPENDABILE CU AMPICILINĂ PENTRU UZ PEDIATRIC

L. Ádám, Éva Szánthó, Iulia Geréd, Zamfira Csath-Stinzel,
 M. Giurgiu, Iudita Bernád, L. Domokos

Pentru facilitarea administrării antibioticelor la copii, cu 3 ani în urmă am elaborat două formule de pulberi compuse cu ampicilină edulcorate și aromatizate, destinate preparării extempore de suspensii perorale. În formule figurau ca edulcoranți amestecul de zahăr și zaharină, iar ca aromatizanți pulbere de cacao, respectiv ulei de mentă (1).

Stabilitatea antibioticului în suspensie fiind numai de 4—5 zile, iar pentru pulberea suspendabilă am fixat un termen de valabilitate de 1 lună, am studiat în continuare posibilitatea obținerii unui preparat mai stabil.

Am urmărit influența diferiților aromatizanți asupra stabilității ampicilinei în suspensie. Pentru a evita eventuala acțiune deranjatoare a aromatizanților asupra dozării chimice a antibioticului, am utilizat o metodă microbiologică pentru determinarea stabilității ampicilinei, folosind ca microorganism-test *Bacillus subtilis* nr. 2589. Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 1.

Din figură reiese că rezultatele cele mai bune le-am obținut cu uleiul de scortșoară și caramel, apoi cu pulbere de cacao și ulei de mentă. Diferențele dintre acești 4 aromatizanți nefiind mari, s-a menținut pe mai departe în formulă uleiul de mentă, care maschează cel mai bine mirosul și gustul neplăcut al ampicilinei.

Știind că zaharoza formează complecși mai puțin stabili cu unele peniciline (6), am studiat stabilitatea în timp a ampicilinei în prezența următoarelor substanțe: zaharoză, sorbitol, fructoză. În amestecurile care conțineau fructoză stabilitatea antibioticului a fost redusă, dar în prezența zaharozei și a sorbitolului, timp de 1 lună, s-a menținut peste 98 %

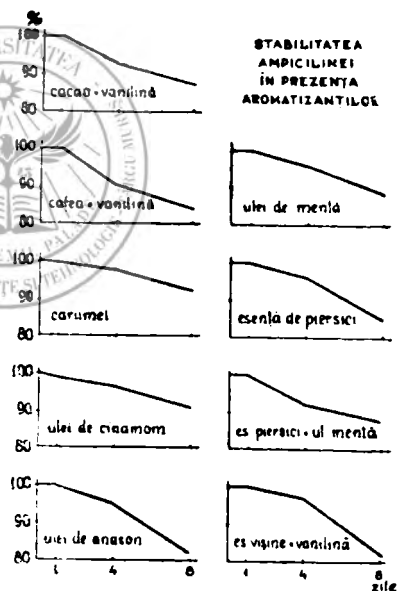


Fig. nr. 1

din cantitatea inițială de ampicilină. Bazat pe această constatare s-a păstrat zaharoza în formulă.

Referitor la zaharină însă, prin analiză cromatografică, s-a pus în evidență o interacțiune între ampicilină și acest edulcorant (5). Ampicilina s-a dovedit mai puțin stabilă în prezența zaharinei. Acest fapt ne-a determinat să excludem zaharina din formula originală, iar prin mărirea cantității de zahăr să asigurăm agreabilitatea preparatului. Astfel am ajuns la formula următoare:

Ampicillinum trihydratum	5,78 g
Carboxymethylcellulosum natricum	0,75 g
Saccharum	30,00 g
Aetheroleum Menthae	0,03 g
Methyl p-hydroxybenzoas	0,07 g
Propyl p-hydroxybenzoas	0,03 g
Aqua destillata q.s.ad	100,00 ml

Studiul biodisponibilității fiind o cerință indispensabilă la elaborarea unei noi formule (2, 4, 7, 8), în continuare am comparat cantitățile de ampicilină dializate printr-o membrană semipermeabilă la anumite intervale de timp, din capsule, pulbere de antibiotic și din suspensiile elaborate. Cantitățile de lichid din compartimentele „donatoare” (apă + capsula sau pulberea pură de antibiotic) au fost în fiecare caz de 10 ml, iar în ele se găsea aceeași cantitate de antibiotic ca și în 10 ml suspensie.

Cantitățile de antibiotice trecute prin membrană în compartimentul „receptor” al dispozitivului de dializă, conținând apă distilată, s-au dozat la 1, 2, 4 și 6 ore printr-o metodă potențimetrică (3).

Rezultatele prezentate în fig. nr. 2 arată că din prima oră dializa pulberii este mai intensă, iar după 6 ore, cantitatea de antibiotic trecută prin membrană este de cca 50% mai mare decât la celelalte probe (capsulă, respectiv suspensie), între care diferențele nu sînt semnificative.

S-a urmărit stabilitatea în timp, la temperatura camerei, a ampicilinei în suspensia preparată conform acestei formule, dozînd zilnic cantitatea de ampicilină descompusă.

DIALIZA AMPICILINEI

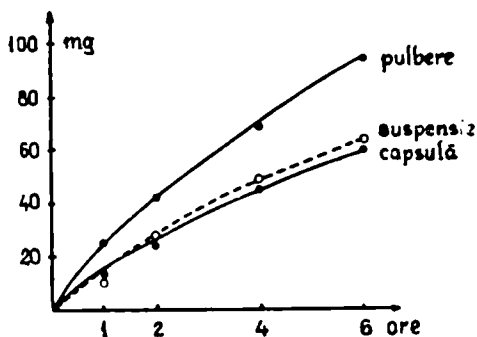
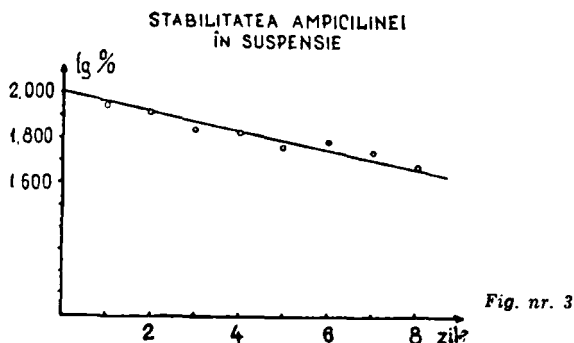


Fig. nr. 2

Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 3.

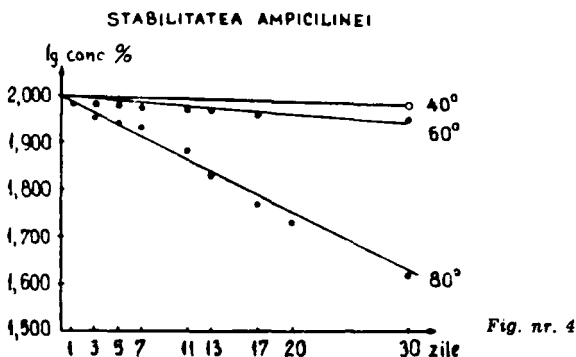


Din figură reiese că există o liniaritate bună între logaritmi rezultate obținute la dozările efectuate în zile consecutive, deci descompunerea se poate considera o reacție chimică de ordinul I, astfel se aplică ecuația (9)

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{C_0}{C_t}$$

pentru calcularea constantei de viteză de reacție. Conform acestei ecuații constantele de viteză determinate pe baza rezultatelor obținute în diferite zile au fost apropiate, media lor fiind 0,01033. Pe baza acestei constante termenul de valabilitate (o degradare de 10%), calculat cu ecuația de mai sus, este de 10,2 zile pentru suspensia de ampicilină.

Pentru a aprecia, cel puțin aproximativ, stabilitatea în timp a antibioticelor din pulberile preconditionate s-au făcut testări de îmbătrânire accelerată, menținînd probe de pulberi timp de o lună la temperatura de 80, 60 și 40° C. Rezultatele obținute sînt redată în fig. nr. 4.



Dacă exprimăm concentrația antibioticului nedescompus (logaritmul concentrației) în funcție de durata de depozitare, este o liniaritate satisfăcătoare între rezultatele obținute la diferite intervale de timp. Calculu-

late pe baza rezultatelor obținute la 30 zile, constantele de viteză de reacție la diferite temperaturii au fost următoarele: $K_{80^\circ} = 0,02752$, $K_{48^\circ} = 0,00358$, $K_{40^\circ} = 0,00128$.

Dar pe baza acestor rezultate, prin ecuația van't Hoff-Arrhenius nu am putut calcula coeficientul de viteză de reacție la 20°C , fiindcă nu există o liniaritate între logaritmiile constantelor de viteză și valoarea reciprocă a temperaturii ($\frac{1}{T}$) la care au fost determinați acești coeficienți (9).

Nici prin metoda „coeficientului de temperatură“ (9) nu se poate calcula cu siguranță K_{20° : Dacă raportăm valoarea lui K_{80° la cea obținută la 60° , raportul va fi de 7,68. În schimb raportul între constanta de viteză K_{60° și K_{40° este de numai 2,79. Dacă am utiliza primul raport K_{20° ar fi 0,00018, iar folosind al doilea raport K_{20° ar fi egal cu 0,00042. Termenul de valabilitate după primul calcul ar fi de 652 zile, folosind al doilea coeficient de temperatură stabilitatea este de numai 231 zile. Considerăm că acest ultim termen de valabilitate este mai apropiat de realitate, întrucât după o depozitare de 133 zile la temperatura camerei, s-a constatat o descompunere de 4,7% ceea ce corespunde unui termen de valabilitate de 292 zile.

Concluzii

S-a elaborat o formulă de pulbere suspendabilă cu ampicilină pentru uz pediatric, cu stabilitate corespunzătoare.

Suspensia se obține în momentul expedierii preparatului din farmacie, prin adăugarea cantității prescrise de apă destilată pulberii precondiționate.

Biodisponibilitatea ampicilinei administrate sub formă de suspensie este asemănătoare cu cea a ampicilinei întrebuintate sub formă de capsule.

Termenul de valabilitate pentru suspensie este de o săptămână iar pentru pulberea precondiționată de 8 luni.

Se preconizează prepararea pulberii suspendabile în condiții care să excludă impurificarea cu microorganisme.

Sosit la redacție: 4 aprilie 1978.

Bibliografie

1. *Adám L. și colab.*: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tîrgu-Mureș. 1975. Rezumatele comunicărilor, pag. 37;
2. *Bauer K. H., D. Förster, H. Weuta*: Pharm. Ind. (1976), 38, 11, 989; 3. *Blazsek-Bodó A., I. Kiss, I. Józsa*: Comunicare la U.S.S.M. Secția farmacie, Tîrgu-Mureș, aprilie 1977; 4. *Bauer K. H. și colab.*: Acta Pharm. Tehnologica (1975) 21, 3, 161, ref.: Pharm. Ztg. (1977), 122, 14, 531; 5. *Damian Maria*: Lucrare de diplomă I.M.F. Tîrgu-Mureș, 1977; 6. *Hem S. L., E. J. Russo, S. M. Bahal, R. S. Levi*: J. Pharm. Sci. (1973), 62, 269; 7. *Hill S. A.*: J. Pharm. Pharmacol. (1975), 27, 8, 594; 8. *Simon C., V. Malerczyk, G. Zierott, K. Lehmann, U. Thiesen*: Forsch. (1975), 25, 4, 654; 9. *Zajta E.*: Acta Pharm. Hung. (1962), 32, 3, 129.

STUDY ON OBTAINING AND STABILITY OF A SUSPENSIBLE POWDER OF AMPICILLIN FOR PAEDIATRIC USE

The authors present the formula of a suspensible powder of ampicillin for paediatric use. The suspension prepared in the moment of dispensing the medicine in the pharmacy can be used for a week, while the suspensible powder is guaranteed for 8 months. The bio-availability of this antibiotic is similar to that of ampicillin dispensed in cachets.
