

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond. prof. 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 STABILITĂȚII SULFATULUI
DE KANAMICINĂ ÎN SOLUȚIE ÎN PREZENȚA
UNOR AROMATIZANȚI, EDULCORANȚI ȘI CONSERVANȚI**

L. Ádám, Éva Szánthó, Iulia Csegedi, Zamfira Csath-Stîncel,
M. Giurgiu, Veronica Pop, L. Domokos

Extrasă încă în anul 1957 de H. Umezawa și colab. din lichidul de cultură a speciei *Streptomyces kanamyceticus*, kanamicina este utilizată în terapie de peste 20 de ani (10). Aparține antibioticelor oligozaharide și este activă față de stafilococi, klebsiele, salmonelle, shigelle, coli, bacilul

Koch (1, 2, 6). Datorită ototoxicității și nefrototoxicității pronunțate (5, 12), tratamentul parenteral cu acest antibiotic trebuie efectuat cu prudență și nu trebui să fie de lungă durată. Este cu desăvârșire interzisă asocierea cu alte antibiotice oligozaharide (streptomycină, neomicină) sau cu viomicină (1, 2, 6) pentru că acțiunea oto- și nefrotoxică se însumează. Administrat pe cale orală, nefiind practic absorbit din tractul gastrointestinal, riscurile sînt mai reduse și în amoebiază, enterite, se utilizează în doze pînă la 10 g zi (6).

În pediatrie se folosea mai rar și cu discernămint însă în ultimii ani se pare că a fost reevaluată oportunitatea administrării kanamicinei chiar la nou-născuți (5, 7).

Dat fiind că industria noastră de medicamente încă nu livrează acest antibiotic sub o formă care să permită administrarea ușoară la copii, ne-am propus elaborarea unor formule de soluții edulcorate și aromatizate cu stabilitate corespunzătoare. În acest scop am studiat stabilitatea sulfatului de kanamicină în soluție în prezența a doi edulcoranți sintetici (zaharină și ciclamat de sodiu) și 8 aromatizanți, în majoritate uleiuri volatile înscrise în F. R. IX. La urmă am studiat și influența unor conservanți asupra activității antibiotice a kanamicinei.

Date referitoare la stabilitatea sulfatului de kanamicină în mediu apos am găsit numai în lucrarea lui *Granatek* și colab. (4), care arată că soluțiile la pH 6—8 nu-și pierd din activitate timp de 30 de minute la temperatura de 100° C. iar la 25° C în decurs de 6 luni au observat o inactivare de numai 1,5 0/0.

Referitor la incompatibilități, se semnalează (9) că activitatea antibacteriană este micșorată în vitro de fosfați, citrați, cloruri, peptone și ioni de magneziu.

Material și metodă

S-au folosit sulfat de kanamicină livrat de MEDEXPORT și substanțe auxiliare corespunzătoare prevederilor F.R. IX., respectiv normelor interne.

Soluțiile de 1 0/0 sulfat de kanamicină asociate cu edulcoranți, respectiv cu aromatizanți au fost păstrate la temperatura camerei, ferit de lumină, și activitatea lor antibiotică a fost determinată la 1 și 10 luni, respectiv la 7 și 10 luni după preparare. O altă serie a fost supusă testului de „îmbătrînire accelerată“ fiind menținută la temperatura de 80° C timp de 5 zile. Pentru a evidenția mai pregnant eventualele incompatibilități între kanamicină și esterii acidului p-hidroxibenzoic, soluțiile conținând și conservanți, s-au menținut 5 zile tot la 80° C.

Determinările s-au făcut pe cale microbiologică printr-o metodă difuziometrică, activitatea preparatelor calculîndu-se pe baza coeficientului de regresie, obținut cu 5 diluții din soluția standard. Ca microorganism test s-a folosit *Bacillus subtilis* nr. 2589 (13) și ca preparat „standard“ s-a utilizat soluția recent preparată a aceleiași serii de antibiotic din care s-a preparat proba a cărei stabilitate s-a analizat.

S-au folosit cite 8 probe de preparat și 8 probe martor pentru fiecare determinare. Evaluarea statistică s-a făcut conform F. R. IX. folosind valorile „t“ Student pentru o probabilitate de eroare de 5 0/0 ($p = 0,05$).

Rezultatele sînt prezentate în figurile nr. 1—4 și arată următoarele:

1. Dintre cei doi edulcoranți, ciclamatul pare a fi mai corespunzător decît zaharina. După o lună s-au obținut rezultate chiar mai bune decît la proba martor, dar diferențele nu sînt semnificative (fig. nr. 1)

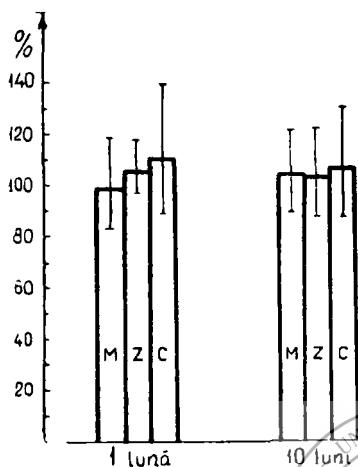


Fig. nr. 1: Influența edulcoranților asupra activității antibiotice a sulfatului de kanamicină în soluție. M = soluție needulcorată; Z = soluție edulcorată cu 0.2% zaharină; C = soluție edulcorată cu 1% ciclamat de sodiu.

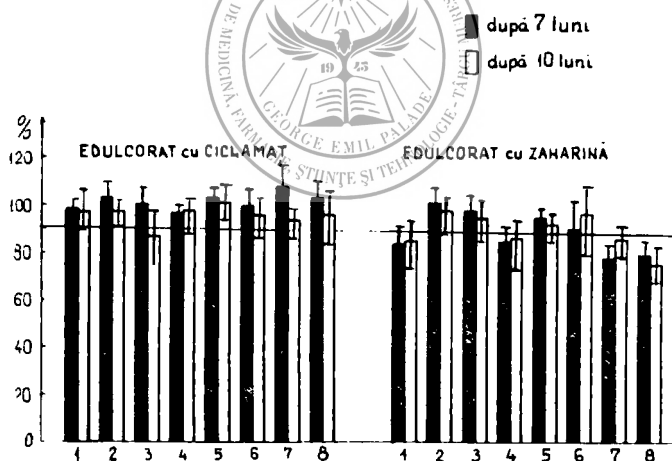


Fig. nr. 2: Activitatea antibiotică a soluțiilor de sulfat de kanamicină, edulccrate cu ciclamat de sodiu, respectiv zaharină, aromatizate cu diferiți aromatisanți, la 7 și 10 luni de depozitare la temperatura camerei. Aromatisanții utilizați: 1 = ulei de lămâie; 2 = ulei de mentă, 3 = ulei de portocale, 4 = ulei de anason, 5 = ulei de scortșoară, 6 = ulei de chimion, 7 = ulei de fenicul, 8 = vanilină.

2. Rezultatele prezentate în figura nr. 2 arată că după 10 luni de conservare numai la o singură probă (cea aromatizată cu ulei de coji de portocale) activitatea a fost sub 90% la soluțiile îndulcite cu ciclamat și la 4 probe (cele aromatizate cu ulei de lămâie, ulei de anason, ulei de fenicul și vanilină) edulcorate cu zaharină.

3. Efectuând determinări cu o serie de soluții identice cu seria precedentă, cu deosebirea că în prealabil soluțiile au fost infiolate și menținute 5 zile la 80° C s-au obținut rezultate asemănătoare (figura nr. 3): o

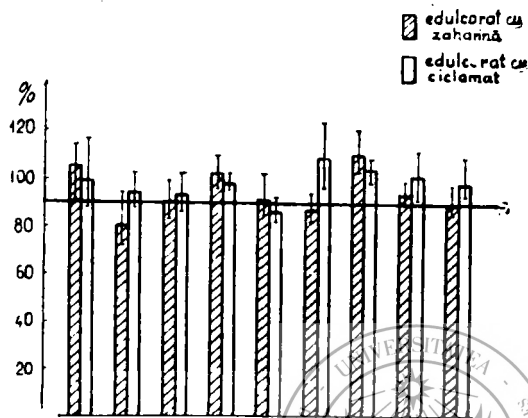


Fig. nr. 3: Activitatea antibiotică a soluțiilor de sulfat de kanamicină edulcorate și aromatizate, după o încălzire de 5 zile la 80° C. Aromatizanzii utilizați și numerotarea probelor sint identice cu cele prezentate în fig. nr. 2. M = probă fără aromatizant.

soluție îndulcită cu ciclamat (cea aromatizată cu ulei de scorțișoară) și două soluții edulcorate cu zaharină (cele aromatizate cu ulei de mentă, ulei de chimion) au avut o activitate antimicrobiană sub 90%.

4. Prin testările efectuate după o încălzire de 5 zile la 80° C a reieșit

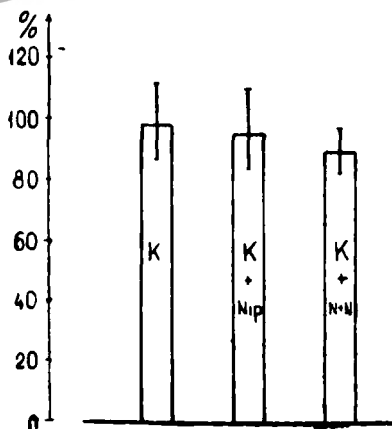


Fig. nr. 4: Activitatea antibiotică a soluțiilor de sulfat de kanamicină, conservată cu nipaesteri, după o încălzire de 5 zile la 80° C. K = soluția neconservată, K + Nip = soluția conservată cu 0,1% nipagin M, K + N + N = soluția conservată cu 0,1% amestec de nipagin M și nipasol (7+3)

că nipaesterii reduc în mică măsură activitatea antibiotică a kanamicinei. Nipaginul M s-a dovedit ceva mai corespunzător decât amestecul de nipagin M și nipasol (7+3) (fig. nr. 4).

În concluzie se poate afirma că dintre edulcoranții ciclamatul de sodiu este mai corespunzător decât zaharina, iar aromatizanții utilizați n-au redus în mod semnificativ activitatea antibiotică a soluțiilor de kanamicină în decurs de 10 luni. Deci, pentru alegerea aromatizantului celui mai potrivit, trebuie să se țină cont în primul rând de stabilitatea în timp a capacității de aromatizare a substanței respective.

Nipaesterii au avut o influență negativă slabă asupra stabilității kanamicinei în soluție, însă nu dispunem de un alt conservant care să aibă activitate corespunzătoare la pH-ul soluțiilor de kanamicină (pH 6—8).

Bibliografie

1. *Angelescu M.*: Folosirea rațională a antibioticelor. Ed. med., București, 1976; 2. *Balș M.*: Terapia infecției. Ed. med., București, 1972; 3. *Firsov A. A.* și colab.: Antibiotiki (1979), 24, 691; 4. *Granatek A. P., Duda S.*: Antibiot. and Chemother. (1960), 10, 149; 5. *Howard J. B., Mc Craken G. H.*: J. Pediatr. (1975), 86, 949; 6. *Issekutz B., Issekutz Livia*: Gyógyszerrendelés, Medicina, Budapest, 1979; 7. *Martin E. W., Cook E. F.*: Remington's Practice of Pharmacy. Mack Publishing Co., Easton, 1975; 8. *Mc Craken G. H., Threlkeld N.*: J. Pediatr. (1976), 89, 313; 9. *Müller A. K., Valiant M. E.*: Antibiot. and Chemother. (1959), 9, 475; 10. *Mita N.*: Prospectul preparatului de kanamicină C.I.M.C. 1971; 11. *Sostenko M., Simion A.*: Med. Promisl. (1965), 4, 40; 12. *Züllich B., Sack K.*: Arzneimittel Forsch. (1978), 28, 271; 13. Farmacopeea Română, ed. IX. Ed. med. București, 1976.

L. Adám, Eva Szánthó, Iulia Csegedi, Zamfira Csath Stinzel, M. Giurgiu, Veronica Lungu, L. Domkos

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY ON THE STABILITY OF KANAMYCINE SULPHATE IN SOLUTION, IN THE PRESENCE OF CERTAIN AROMATIZERS AND EDULCORANTS

With a view to make a lipid preparation with kanamycine sulphate for paediatric use, the authors have studied the compatibility of this antibiotic with 8 aromatizers, mostly official in the Romanian Pharmacopeia, 9th ed., and 2 synthetic edulcorants (saccharin and sodium cyclamate). Studying microbiologically the activity of the antibiotic for 10 months, at room temperature, as well as using accelerated tests at high temperatures, they have found that in the presence of most auxiliary substances studied, the stability of the antibiotic is good at least for a year (less decrease of activity than 10% against the initial activity).

Sosit la redacție: 2 octombrie 1980.