

Klóramfenikol zárványkompleksszel készült többadagos szemcseppek formulálása és mikrobiológiai vizsgálata

Sipos Emese¹, Kovács Orsolya eh., Lőrinczi Lilla²

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Gyógyszertechnológiai Tanszék, ²Mikrobiológiai Tanszék

Formularea și studiul microbiologic al picăturilor de ochi multidoze obținute cu complecși de incluziune de cloramfenicol

Scopul cercetărilor a fost obținerea picăturilor de ochi multidoze cu cloramfenicol multidoze mai ușor preparabile și mai stabile microbiologic decât cea oficială în Farmacopeea Română, ediția a IX-a. S-au aplicat două metode: malaxarea și liofilizarea în două rapoarte molare (1:1 și 2:1 β-ciclodextrină-cloramfenicol) complecși de incluziune. Formarea lor a fost verificată prin spectrofotometria IR și prin solubilitatea în apă. Cu acești complecși s-au obținut soluții oftalmice multidoze, a căror conservare s-a realizat printr-o soluție de borat de fenilmercur 0,2%. Studiul microbiologic pe două medii de cultură a evidențiat stabilitatea mai bună a soluțiilor preparate cu complecși de incluziune.

Cuvinte cheie: cloramfenicol, picături de ochi, complecși de incluziune

Formulation and microbiology analysis of multidoze eye drops obtained with inclusion complex of chloramphenicol

The objective of the research was to obtain easier-to-prepare and microbiologically more stable multi-dose eye drops with chloramphenicol than the official one in the IXth edition of the Romanian Pharmacopoeia. Two methods were applied: lyophilizing and mixing in two molar reports (1:1 and 2:1 β-cyclodextrin-chloramphenicol) inclusion complexes. The training was verified by infrared spectrophotometric analysis and solubility in water. Multi-dose eye solutions were obtained with these complexes. The preservation of these solutions was achieved with phenyl mercuric borate solution 0,2%. The microbiological study of two culture media showed a better stability of the solutions prepared with the inclusion complexes.

Keywords: chloramphenicol, eye drops, inclusion complexes

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (4): 287-288

www.orvtudert.ro

A klóramfenikol kiváló antibakteriális hatása, széles spektruma és a csarnokvízben, üvegtestben elérhető magas koncentrációja miatt ma is gyakran alkalmazott szemészeti oldatok összetételében [3].

Kísérletes munkánk célja, könnyebben előállítható és mikrobiológiai szempontból stabilabb, többadagos, klóramfenikol tartalmú szemcseppek formulálása.

A klóramfenikol vízben való gyenge oldékonysága (1:300), határt szab oldatban történő alkalmazásának. A IX. kiadású Román Gyógyszerkönyv (IX.R.Gy.) bórsav/bóráx puffer oldatot használ a klóramfenikol oldására, a 0,5%-os szemészeti oldat összetételében [5].

A ciklodextrinekkel való zárványkomplex-képzés egyik előnye, hogy a rosszul oldódó hatóanyagok oldékonyságát képesek növelni. Előállításukra és vizsgálatukra a szakirodalom számos módszert ismert [1, 2].

Gyógyszerkönyvi követelmény a szemészeti készítmények sterilítása, ezért fontos ennek vizsgálata [4, 5].

Anyag és módszer

Anyagok: klóramfenikol (Terapia, Kolozsvár), β-ciklodextrin (Cyclolab, Budapest), bórsav/bóráx puffer oldat (IX. R.Gy.), Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2% (IX. R.Gy.), kloroform, toluol, aceton, alkohol, desztillált víz, táptalajok: Sabouraud, egyszerű agar (Institutul Cantacuzino, Bukarest).

Munkánk első részében, kétféle módszerrel (gyúrás-sal és liofilezással), két különböző molarányban (1:1, 2:1) β-ciklodextrin-klóramfenikol zárványkomplexet állítottunk elő és ellenőriztük ezen komplexek létrejöttét infravörös spektrofotometriás módszerrel (Unicam SP 1025).

A gyúrással készített komplexeket egyszerűen mozsárban készítettük, 1:1 arányú víz-alkohol eleggyel. Az így kapott pasztát két napig szobahőmérsékleten szárítottuk, majd a 0,12 mm-es fonálközű szitán átszittaltuk.

A liofilező berendezésbe (MOM) egy szuszpenziót helyeztünk. Ezt a következőképpen állítottuk elő: az analitikai mérlegen kimért β-ciklodextrint 60°C-on desztillált vízben oldottuk, míg a klóramfenikolt alkoholban, végül a két oldatot összetöltöttük. Ezen komplexek alkalmazásával szemészeti oldatokat készítettünk, a gyógyszerkönyvi összetételhez hasonlóan fenil-higany-boráttal tartósítva. Az oldatok sterilizálását kétféle táptalajon vizsgáltuk, melyeket 37°C-on inkubáltunk. A mikroorganizmusok számát a leoltástól számított egy nap, egy hét, két hét és három hét után ellenőriztük.

Eredmények

Az IR spektrumokat az 1. ábra mutatja, ahol 1- a tiszta klóramfenikol, 2- az 1:1 arányú β-ciklodextrin-klóramfenikol zárványkomplex, 3- 2:1 arányú β-ciklodextrin-klóramfenikol zárványkomplex spektrumai láthatóak (1. ábra).

1. táblázat. Az előállított komplexek vízdékonysága

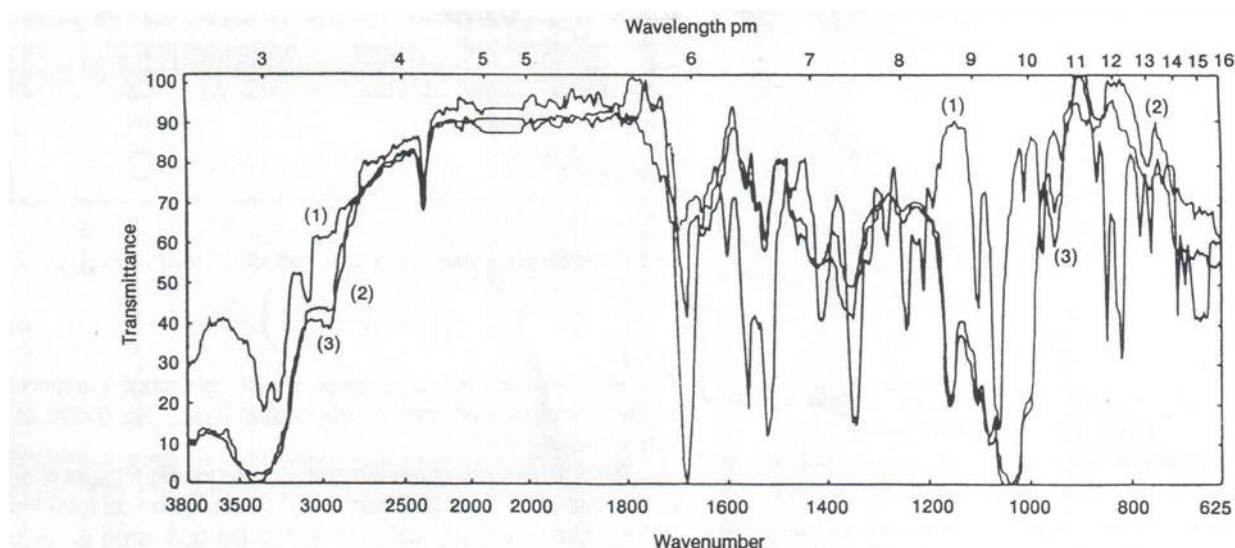
Komplex	Mólarány	Vízdékonyság
Gyúrt	1:1	1:4,5
	2:1	1:4,6
Liofilezett	1:1	1:4,2
	2:1	1:4,0
Klóramfenikol		1:100-1000

Dr. Sipos Emese

540139 Marosvásárhely - Târgu-Mureș

Gh. Marinescu 38

e-mail: sipos.emese@yahoo.com



1. ábra. A klóramfenikol és a β -ciklodextrines zárványkomplexek IR spektrumai (1- tiszta klóramfenikol, 2- az 1:1 arányú β -ciklodextrin-klóramfenikol zárványkomplex, 3- 2:1 arányú β -ciklodextrin-klóramfenikol zárványkomplex)

2. táblázat. A vizsgált szemészeti oldatok összetétele (a mennyiségek g-ban kifejezve)

Összetevők	1	2	3	4	5
Klóramfenikol	0,05	-	-	-	-
1:1 arányú gyűrt komplex	-	0,22	-	-	-
1:1 arányú liofilizált komplex	-	-	0,40	-	-
2:1 arányú gyűrt komplex	-	-	-	0,22	-
2:1 arányú liofilizált komplex	-	-	-	-	0,40
Solutio phenylhydrygyri boratis 0,2%	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Bórsav/bórax puffer oldat	ad 10,00	-	-	-	-
Desztillált víz	-	ad 10,00	ad 10,00	ad 10,00	ad 10,00

Megbeszélés, következtetések

A klóramfenikol IR spektrumán láthatóak a szerkezetének megfelelő, két jellegzetes csúcs: $3250\text{--}3350\text{ cm}^{-1}$ és 3090 cm^{-1} . A komplexképzést bizonyítják, a következő csúcsetolódások: 20 cm^{-1} -el a $2930\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ csúcs esetében, 10 cm^{-1} az 1500 cm^{-1} körüli csúcsnál és 30 cm^{-1} -el a 680 cm^{-1} csúcs esetén.

Az így előállított komplexek vízdékonysága nagyobb, használatukkal egyszerű oldással lehetett szemészeti oldatot készíteni. A IX. R.Gy.-ben hivatalos és az általunk előállított szemészeti oldatok sterilizációját vizsgálva a kétféle táptalajon, megállapítható, hogy a gyógyszerkönyvi szemcsepp esetén a Sabouraud-táptalaj a leoltás után egy napig még steril, de az egyszerű agar táptalajon 14 telep *Staphylococcus epidermitis* és

Staphylococcus saprofiticus figyelhető meg. Egy hét után ezen telepek száma növekedett és a Sabouraud-táptalaj sem maradt steril. Ezzel szemben a komplexekkel készült szemcseppek esetén mindkét táptalaj steril maradt.

Következtetésképpen megállapítható, hogy a komplexek használatával készült szemcseppek előállításakor nem szükséges pufferoldat alkalmazása, ugyanakkor azonos tartósítószer használva nagyobb mikrobiológiai stabilitást mutattak.

Irodalom

1. Abdel Rahman A.A., Khidr S.H., Ahmed S.M. et al. – *Evaluation of chloramphenicol- β -cyclodextrin inclusion complex*, Eur J Pharm Biopharm, 1991, 37: 34-39.
2. Doorne H. – *Interactions between cyclodextrins and ophthalmic drugs*, Eur J Pharm Biopharm, 1993, 39: 133-1390.
3. Fürst Zs. – *Farmakológia*, Medicina Kiadó, Budapest, 2006, 920-961.
4. Lupuleasa D., Popovici I. – *Tehnologia farmaceutică*, vol. I., Editura Polirom, Iași, 2001, 562-600.
5. *** *Farmacopeea Română*, Ed. IX., Editura Medicală, București, 1976.

3. táblázat. A szemészeti oldatok mikrobiológiai vizsgálata

Vizsgált szemészeti oldatok	1 nap után		1 hét után		2 hét után		3 hét után	
	Sabouraud táptalaj	agar táptalaj	Sabouraud táptalaj	agar táptalaj	Sabouraud táptalaj	agar táptalaj	Sabouraud táptalaj	agar táptalaj
1	steril	14 baktérium telep	nem steril	16 baktérium telep	nem steril	17 baktérium telep	nem steril	17 baktérium telep
2	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril
3	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril
4	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril
5	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril	steril