

# Sobre la preparación del Cloramfenicol Inyectable

**JUAN J. OLIVERO**

QUIMICO - FARMACEUTICO

## ANTECEDENTES

Desde que J. Ehrlich y sus colaboradores <sup>(1)</sup> describieran en 1947 el hallazgo del Chloromycetin (Cloramfenicol), se ha acumulado una larga experiencia sobre este antibiótico y sobre su empleo en gran número de afecciones provocadas por microorganismos. En otra publicación <sup>(2)</sup> nos hemos referido a las propiedades más salientes, tanto químicas como terapéuticas, de esta nueva arma quimioterápica, recalcando (pág. 35 de ref. <sup>(2)</sup>) especialmente los datos referentes a su administración.

El Cloramfenicol se emplea de ordinario por la vía oral en forma de cápsulas que permiten disimular el sabor amargo desagradable que posee. Igualmente se ha recomendado su administración por la vía rectal y de hecho en varios países se presenta comercialmente bajo forma de supositorios.

Ambas formas farmacéuticas son inobjtables y encuentran amplia difusión, pero no resuelven el problema en el caso de las infecciones graves en que se requiere una rápida obtención de niveles bacteriostáticos en sangre, ni son aptas para administrar a pacientes graves, no cooperativos, incapaces de ingerir nada por la vía oral o que se hallan en estado de coma.

Es por ello que desde el primer momento de su aparición se pensó en la posibilidad de administrar el cloramfenicol en forma de inyectable.

En la preparación del cloramfenicol inyectable se tropieza con la dificultad de la escasa solubilidad del antibiótico: 1 gramo se disuelve en cerca de 400 c.c. de agua <sup>(3)</sup>. Este inconveniente serio ha

sido intentado resolver de distintas maneras. Así E. H. Payne y sus colaboradores (4, 5, 6) emplearon como solvente el propilenglicol, con el cual se obtiene una preparación con una riqueza de 10 % en cloramfenicol. Esta solución se inyecta intravenosamente en forma lenta o bien se diluye en suero glucosado y se administra por venoclisis.

Las desventajas que posee el propilenglicol son en especial las de habersele atribuído una cierta toxicidad para el ser humano y por tanto ser objetado por varios autores. En experiencias animales este alcohol se ha revelado como poco tóxico (7, 8) y su empleo en el hombre se puede hacer en volúmenes reducidos por la vía intravenosa, pues no trombosa las venas ni produce mayores accidentes desagradables, aunque es de destacar que actúa como un depresor del sistema nervioso central (ver (9) con referencia a toxicidad). La vía intramuscular, en cambio, si bien es más segura, tiene el inconveniente de producir una induración que persiste por varios días y por lo tanto retarda, en vez de acelerar, la absorción del medicamento.

Estos inconvenientes se han intentado obviar recientemente con la preparación de dos tipos de cloramfenicol parenteral: 1) una suspensión de microcristales (1 g. en 5 c.c.) apta para administrarla intramuscularmente; y, 2) soluciones en agua empleando un solvente hidrotropisante, y que son aptas para administrar intravenosamente. Es en relación con esta segunda solución que hemos orientado nuestras experiencias.

W. W. Orr y colaboradores (10) han empleado la dimetilacetamida como solvente hidrotrópico. Para ello se hace una solución acuosa de N,N dimetilacetamida al 50 % y en ella se disuelve el cloramfenicol en una proporción de 25 %. Este inyectable se debe diluir en el momento de empleo con suero glucosado hasta una concentración final en antibiótico de 1 % y administrar intravenosamente "a la gota".

No hemos podido localizar los estudios en relación a la toxicología de esta amida solubilizante, la cual por otra parte es de preparación relativamente sencilla (11) y un producto corriente de la gran industria química. Se ha encontrado sólo una referencia al empleo de un producto semejante, la acetildiamina, también empleado en otro tiempo como solvente hidrotrópico, pero del alcanfor (12).

## PARTE EXPERIMENTAL

Con la intención de lograr un solvente adecuado para la preparación del cloramfenicol parenteral se han realizado algunas experiencias destinadas a lograr la disolución del antibiótico en soluciones que contengan agua.

a) *Antipirina*. — La fenildimetilpirazolona es muy soluble en el agua y posee a su vez propiedades hidrotropizantes respecto de

otras sustancias que de por sí son muy poco solubles en el agua. Por el método pletostático se determinó la solubilidad del cloramfenicol recristalizado en soluciones de antipirina de diferente concentración. En cada caso se calentó el sistema a 80–90° C, pues las experiencias previas nos habían indicado que el cloramfenicol tiene en su solubilidad un coeficiente térmico positivo. Se ha hallado que una solución de antipirina al 30 % en agua, admite un 8 % de cloramfenicol en solución (media de 10 determinaciones). El producto final es miscible con el agua (ver más abajo).

b) *Propilenglicol*. — Aunque ya es conocido que este producto puede disolver el cloramfenicol, se encaró la posibilidad de adición de agua a la solución con el fin de mejorar el producto desde el punto de vista de la tolerancia por la vía intramuscular. Se halló que una solución de propilenglicol en agua al 75 % admite aproximadamente 7 % de cloramfenicol (media de 3 determinaciones). Si se aumenta la dilución acuosa la solubilidad del antibiótico baja y así en una solución de propilenglicol al 20 % en agua se puede obtener una solución estable de cloramfenicol al 1 % (media de 2 determinaciones).

c) *Niketamida*. — En vista de los trabajos de Orr <sup>(10)</sup> y de Engelhardt <sup>(12)</sup>, sobre el poder solvente de las amidas, se comenzó una serie de ensayos con algunas amidas corrientes.

Los resultados fueron negativos con varias de ellas, pero la niketamida o dietilamida del ácido pirin-beta-carbónico se reveló como un excelente solvente del cloramfenicol. Se prepararon soluciones de niketamida en agua de diferentes concentraciones y se fué ensayando la solubilidad del antibiótico en cada una de ellas, entibiando en todos los casos la solución y dando como negativos aquellos ensayos en los cuales un calentamiento de medio minuto a 100° C no producía la disolución.

Las experiencias indican que la niketamida sola es un gran solvente del cloramfenicol, se pueden lograr fácilmente concentraciones de cloramfenicol en niketamida hasta de 25 %. Las soluciones acuosas de niketamida igualmente solubilizan el cloramfenicol. Una solución al 50 % de niketamida en agua destilada da una solución perfectamente estable que contiene 12 % de cloramfenicol. Aunque los ensayos nos indican que esas concentraciones no son límites y que pueden pasarse (así la niketamida al 50 % admite hasta 15 % de cloramfenicol), recomendamos la concentración de 12 % por ser perfectamente límpida y estable y brindar un amplio margen de seguridad.

La solución de cloramfenicol en niketamida al 50 % se comporta respecto a la dilución con grandes volúmenes de agua de una manera semejante a la dimetilacetamida <sup>(10)</sup>, es decir que se debe añadir la solución sobre el agua y nunca a la inversa, procediéndose de inme-

diato a una agitación adecuada. También, al igual que lo que acontece con la dimetilacetamida, es preferible diluir con jeringa y aguja debajo de la superficie del agua. Estas precauciones si bien no son absolutamente necesarias con la niketamida al 50 %, impiden cualquier precipitación del antibiótico. La disolución final, ya sea en agua o en S. F., permite realizar las venoclisis si es que se desea.

d) *Resultados negativos con otros productos.* — Los siguientes hidrotropizantes se mostraron incapaces de disolver el cloramfenicol en concentraciones terapéuticamente útiles: hidrato de cloral, uretano, lactato de sodio, succinato de sodio, detergentes hidrotropizantes (monooleato de sorbitano, polioxialqueno, monolaurato de sorbitano, polioxietilenglicoles), citrato de sodio, urea, tetraetilamida del ácido ftálico, nicotinamida.

Es de notar estos tres últimos que si bien son amidas, una de ellas sustituida como la niketamida, no han podido mostrarse como solventes del cloramfenicol. El hecho es de particular interés en el caso de la nicotinamida, que se halla estrechamente relacionada en su estructura con la niketamida.

## COMENTARIOS

De las tres sustancias solubilizantes descriptas para el cloramfenicol solamente la niketamida resulta inobjetable desde el punto de vista terapéutico y posológico. La antipirina, si bien se comporta como excelente solvente vistas las dificultades del antibiótico para entrar en solución, tiene la desventaja que para dar cantidades adecuadas de cloramfenicol por vía parenteral empleando la antipirina se debe administrar una dosis de más de 5 gramos diarios de ésta, lo cual resulta excesivo.

La solución de niketamida al 50 % presenta una serie de ventajas que son de destacar:

- 1) Brinda una excelente concentración de antibiótico.
- 2) Es apta para administración tanto intramuscular como intravenosa.
- 3) El vehículo está perfectamente estudiado en cuanto a toxicidad la niketamida es muy poco tóxica y no se acumula <sup>(13)</sup>. Las dosis bacteriostáticas de antibiótico coinciden aproximadamente con las dosis analépticas de niketamida.
- 4) La niketamida, al contrario del propilenglicol, es un estimulante cardiorrespiratorio, cualidad tanto más preciada cuanto que el cloramfenicol inyectable se halla indicado en pacientes graves, en coma o con adinamia severa, estados en los cuales se recomienda la administración de un analéptico.

En los pacientes en grave estado se ha descrito últimamente una reacción de intolerancia al cloramfenicol, que si bien no es frecuente

produce un colapso cardiovascular que puede tener graves consecuencias <sup>(14)</sup>. La administración conjunta del analéptico en tales casos podría obviar este inconveniente, siendo la investigación clínica la que tiene la última palabra en este asunto.

## SUMARIO

Se revista la preparación del cloramfenicol inyectable estudiando sus características.

Se describen dos sustancias solubilizantes para este antibiótico: la antipirina y la niketamida.

Se da una lista de sustancias hidrotropizantes que en las condiciones de ensayo no han sido capaces de favorecer la disolución del cloramfenicol en el agua.

Se recalcan las ventajas de la niketamida al 50 % como elemento solubilizante del cloramfenicol para su administración parenteral.

Deseamos agradecer al Quím.-Farm. Sr. A. F. Somaini, de Parke, Davis I. A. C., de Buenos Aires, el suministro del Chloromycetin usado, y al Dr. E. H. Payne, de Detroit, Michigan, el estímulo para publicar estas experiencias.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Ehrlich J. et al.: Science 106, 417 (Octubre 31), 1947.
- (2) Olivero J. J.: Conocimientos actuales sobre el Cloromicetín; Química y Farmacia (Montevideo), 3, 32, 1950.
- (3) The United States Pharmacopeia, XIV edición, 1950, pág. 129.
- (4) Payne E. H., Sharp E. A. y Knaudt J. A.: Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 42, 163, 1948.
- (5) Payne E. H., Knaudt J. A. y Palacios S.: J. Trop. Med. & Hyg. 51, 68, 1948.
- (6) Payne E. H. y col.: The Journal of the American Medical Association. 18, 1298, 1949.
- (7) Hanzlik P. J. y cols.: J. Pharm. Exper. Therap. 41, 387, 1931.
- (8) Braun & Cartland: J. Am. Pharm. Ass. 25, 746, 1936.
- (9) Lebeau et Courtois: Traité de Pharmacie Chimique. 2, 955, 1946.
- (10) Orr W. W., Preiser W. G. & al.: Antibiotics and Chemotherapy. 1, 63, 1951.
- (11) Mitchell & Reid: J. Am. Chem. Soc. 53, 1879, 1931.
- (12) Engelhardt W. E.: Z. Med. Chem. 4, 13, 1926 (por Chimie et Industrie, 17, 281, 1927).
- (13) Hartman H. und Isler H.: Klin. Woch. 17, 631, 1938.
- (14) Riese J. A.: J. Med. Soc. New Jersey. 46, 467, 1949.  
Peck S. M. & Feldman F. F.: The Journal of the American Medical Association. 142, 1137, 1950.  
Edit.: Méd. et Hygiene. 9, 136, 1951.  
Bocuzzi G.: Minerva Médica. 42, 53, 1951.