

CZU: 615.33.074

CONTRIBUȚII PRIVIND CERCETAREA CHIMICO-TOXICOLOGICĂ A AMINOGLICOZIDELOR DIN LICHIDE BIOLOGICE

Elena Ines DIMA¹, Livia UNCU², Andrei UNCU³, Nicoleta Carmen PURDEL¹,
Florica NICOLESCU^{1*}, Emil ȘTEFĂNESCU⁴, Teodor Octavian NICOLESCU⁵

¹Disciplina de Toxicologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București;

²Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, ³Centrul de Dezvoltare al Medicamentului
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica
Moldova; ⁴Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică; ⁵Disciplina de Chimie Organică,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România

Autor corespondent*: florica.nicolescu@umfcd.ro

Introducere. Aminoglicozidele reprezintă o clasă de antibiotice care sunt frecvent utilizate în tratamentul a diverse tipuri de infecții cu bacterii gram-negative (infecții cutanate, ale tractului urinar, infecții pelvine sau chiar în tratarea endocarditei sau a pneumoniei). Un aspect extrem de important este existența numeroasele reacții adverse asociate aminoglicozidelor, în special ototoxicitatea și nefrotoxicitatea.

Scopul lucrării. Cercetările au fost îndreptate spre un studiu detaliat al datelor din literatura de specialitate privind consumul de antibiotice la nivelul Uniunii Europene, comparativ cu România, cu discuție axată pe aminoglicozide, în perioada 2014-2023. De asemenea, am elaborat o metodă de determinare a sulfatului de gentamicină din lichide biologice, prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, cu detecție în UV.

Material și metode. Referitor la prescrierea de aminoglicozide în România a fost completat un chestionar privind frecvența și modalitatea consumului de antibiotice aminoglicozide în anul 2023, unde s-a primit răspuns de la 111 persoane. S-a constatat că gentamicina este varianta terapeutică cel mai des utilizată (63% dintre pacienții intervievați). Pentru cuantificarea gentamicinei am utilizat tehnica HPLC, cu fază inversă, cu detecție în UV. Metoda a fost validată conform criteriilor de acceptare a ghidurilor ICH Q2(R2) (2022), în ceea ce privește selectivitatea, liniaritatea, acuratețea, precizia și robustețea.

Rezultate. Metoda HPLC cu fază inversă, cu detecție în UV a fost validată în ceea ce privește liniaritatea, precizia, acuratețea, specificitatea, adecvarea sistemului. Linearitatea metodei propuse a fost investigată în intervalul 0,05-1 μg/ml sulfat de gentamicină. Precizia a fost determinată prin studiul de recuperare și s-a constatat că este de 101%. Testul mediu (n=6, pentru 6 determinări) a fost 98,98. Valoarea RSD% pentru cele șase valori de analiză a fost 0,016.

Concluzii. Raportându-ne la incidența reacțiilor adverse, cei mai mulți dintre pacienți au semnalat apariția acestora în circumstanțe diferite, comparativ cu cele caracteristice, care includ toxicitatea la nivel renal, auricular și muscular. Metoda dezvoltată pentru determinarea sulfatului de gentamicină din lichide biologice, prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, cu detecție în UV s-a dovedit a fi precisă, selectivă și rapidă pentru decelarea și cuantificarea sulfatului de gentamicină în probe biologice.

Cuvinte cheie: aminoglicozide, ototoxicitate, gentamicina sulfat, HPLC-UV

Bibliografie.

1. ***Aminoglycoside Uses http://www.academia.edu/6153382/Antibacterial_drugs
2. Xinyue Chen, Dan Liu, Huifang Wu, Jiahui Ji, Zhiyuan Xue, Shilan Feng, (2022). Sensitive determination of tobramycin using homocystine capped gold nanoclusters as probe by second-order scattering, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Volume 270, 120840, ISSN 1386-1425.
3. Lauren K. Dillard, Ricardo X. Martinez, Lucero Lopez Perez, Amanda M. Fullerton, Shelly Chadha, Catherine M. McMahon (2021). Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review, *Journal of Infection*, 83(1): 133-164.
4. ***ICH Harmonised Guideline, Validation of Analytical Procedures Q2(R2), March 2022.

CZU: 615.33.074

CONTRIBUTIONS REGARDING THE CHEMICAL-TOXICOLOGICAL RESEARCH OF AMINOGLYCOSIDES IN BIOLOGICAL FLUIDS

Elena Ines DIMA¹, Livia UNCU², Andrei UNCU³, Nicoleta Carmen PURDEL¹, Florica NICOLESCU^{1*}, Emil ȘTEFĂNESCU⁴, Teodor Octavian NICOLESCU⁵

¹Department of Toxicology, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest; ²Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, ³Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; ⁴Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, ⁵Department of Organic Chemistry, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Corresponding author*: florica.nicolescu@umfcd.ro

Introduction. Aminoglycosides are a class of antibiotics that are commonly used in the treatment of various types of infections with gram-negative bacteria (skin infections, urinary tract infections, pelvic infections, or even in the treatment of endocarditis or pneumonia). An extremely important aspect is the existence of numerous side effects associated with aminoglycosides, in particular ototoxicity and nephrotoxicity.

Aim of the study. The research was directed towards a detailed study of data from the literature on antibiotic consumption at the level of the European Union, compared to Romania, with a discussion focused on aminoglycosides, in the period 2014-2023. We have also developed a method for determining gentamicin sulfate in biological fluids, by high-performance reversed-phase liquid chromatography with UV detection.

Material and methods. Regarding the prescription of aminoglycosides in Romania, a questionnaire was completed on the frequency and manner of consumption of aminoglycoside antibiotics in 2023, where responses were received from 111 people. Gentamicin was found to be the most commonly used therapeutic option (63% of the patients interviewed). For the quantification of gentamicin we used the HPLC technique, with reverse phase, with UV detection. The method has been validated according to the acceptance criteria of the ICH Q2(R2) (2022) guidelines, in terms of selectivity, linearity, accuracy, precision and robustness.

Results. The inverted phase HPLC method with UV detection has been validated in terms of linearity, precision, accuracy, specificity, suitability of the system. The linearity of the proposed method was investigated in the range of 0.05-1 µg/ml gentamicin sulfate. The

accuracy was determined by the recovery study and found to be 101%. The mean test (n=6, for 6 determinations) was 98.98. The RSD% value for the six analysis values was 0.016.

Conclusions. Regarding the incidence of adverse reactions, most of the patients reported their occurrence in different circumstances, compared to the characteristic ones, which include kidney, ear and muscle toxicity. The method developed for the determination of gentamicin sulfate in biological fluids by high-performance reversed-phase liquid chromatography with UV detection has proven to be accurate, selective and fast for the detection and quantification of gentamicin sulfate in biological samples.

Key words: aminoglycosides, ototoxicity, gentamicin sulfate, HPLC-UV

Bibliography.

1. ***Aminoglycoside Uses http://www.academia.edu/6153382/Antibacterial_drugs
2. Xinyue Chen, Dan Liu, Huifang Wu, Jiahui Ji, Zhiyuan Xue, Shilan Feng, (2022). Sensitive determination of tobramycin using homocystine capped gold nanoclusters as probe by second-order scattering, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Volume 270, 120840, ISSN 1386-1425.
3. Lauren K. Dillard, Ricardo X. Martinez, Lucero Lopez Perez, Amanda M. Fullerton, Shelly Chadha, Catherine M. McMahon (2021). Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review, *Journal of Infection*, 83(1): 133-164.
4. ***ICH Harmonised Guideline, Validation of Analytical Procedures Q2(R2), March 2022.

Authors' ORCID

Elena Ines Dima	https://orcid.org/0009-0005-8061-2879
Livia Uncu	https://orcid.org/0000-0003-3453-2243
Andrei Uncu	https://orcid.org/0000-0002-6419-2596
Nicoleta Carmen Purdel	https://orcid.org/0000-0003-2094-4001
Florica Nicolescu	https://orcid.org/0009-0003-5977-9442
Emil Ștefănescu	https://orcid.org/0000-0001-6244-4537
Teodor Octavian Nicolescu	https://orcid.org/0000-0001-5399-1758