

L. BELLUSSI - E. SARTARELLI - D. PASSALI

**IONOFORESI TRANSTIMPANICA DI CEFOXITINA
SODICA NELLA CAVIA**

Estratto da:

IL VALSALVA - BOLLETTINO ITALIANO
DI AUDIOLOGIA E FONIATRIA
Vol. III - N. 2 - Maggio-Agosto 1980



EDIZIONI LUIGI POZZI S.r.l. - ROMA

**IONOFORESI TRANSTIMPANICA DI CEFOXITINA
SODICA NELLA CAVIA**

IONOFRESI TRANSTIMPANICA DI CEFOXITINA SODICA NELLA CAVIA

L. BELLUSSI - E. SARTARELLI - D. PASSALI

The Authors after they brought to mind former experiments on the transtympanic iontophoresis, describe the procedure and the instruments used by them for the iontophoretic application of a new antibiotic product: sodic cefoxitine.

From the data obtained they came to the conclusion that this substance is found in the bulla of the guinea pig in proportional concentration to the length of iontophoretic treatment and in pharmacologically significant quantities when compared with a control group treated uniquely with ear instillation of the same antibiotic.

KEY WORDS: Transtympanic iontophoresis

La cefoxitina sodica è il primo di una nuova classe di antibiotici, le cefamicine; è un antibiotico β -lattamico ottenuto mediante modificazione chimica della cefamicina C, sostanza antibiotica presente in natura, prodotta dallo *Streptomyces lactamdurans*. Per la presenza di un gruppo metossilico (-OCH₃) in posizione 7 α , essa possiede una notevole resistenza alle lattamasi batteriche, sia penicillinasi che cefalosporinasi. Presenta pertanto uno spettro d'azione molto ampio contro gram+ e gram-, sia aerobi che anaerobi, essendo attiva anche contro molti germi patogeni resistenti ad altri antibiotici.

E' praticamente non attiva soltanto contro molti ceppi di enterococchi, incluso lo *Streptococcus faecalis* e contro gli stafilococchi resistenti alla meticillina¹. La cefoxitina sodica in soluzione libera ioni Na⁺ e rimane pertanto carica negativamente.

La ionofresi transtimpatica, dopo i primi tentativi di Albrecht nel 1911², è stata messa a punto nel 1975 da Echols³ per l'anestesia locale con lidocaina della membrana timpanica.

Cattedra di Audiologia dell'Università degli Studi di Roma.

Nel 1979 il nostro gruppo di ricerca ha usato questo metodo per un tentativo di terapia del glue-ear con un agente mucolitico la N-acetil-cisteina. Del tutto recentemente la ionofresi transtimpatica di un antinfiammatorio, la benzidamina, è stata da noi utilizzata come possibile coadiuvante della terapia medica dell'otite media (Bellussi et al., 1980). In questa nota riportiamo i risultati di una sperimentazione, condotta su cavie, atta a dimostrare che il metodo ionoforetico favorisce il passaggio, attraverso la membrana timpanica integra dell'antibiotico cefoxitina.

Tali risultati, positivi ed incoraggianti, potrebbero acquistare importanza nella terapia delle otiti medie batteriche a timpano chiuso, sia per l'ampio spettro di tale antibiotico, sia per i vantaggi offerti da una somministrazione topica quale è la ionofresi.

Materiali e metodi

L'apparecchio utilizzato è un applicatore ionoforetico mod. 22 della Medica System Ltd, 70821 U.S.A., comprendente un generatore di corrente regolabile in grado di imprimere una corrente di

prefissata intensità ad un circuito con caratteristiche essenzialmente resistive, quale può considerarsi l'insieme dei tessuti della cavia, e da uno strumento indicatore (milliamperometro). Due cavi di collegamento fuoriescono dal generatore e terminano con due elettrodi particolarmente conformati in modo da consentire una semplice applicazione e di garantire l'efficace contatto con i tessuti della cavia. Il catodo è costituito da un ago di conduttore inerte infisso in un supporto isolante; l'anodo è costituito da una piastrina circolare di materiale conduttore. Gli esperimenti sono stati condotti su 12 cavie narcotizzate con iniezione intraperitoneale di tiopentale sodico (15 mg/Kg).

Dopo incisione della cute e dei tessuti retroauricolari si è praticato sulle 12 cavie un foro a livello della bulla (corrispondente alla cavità timpanica dell'uomo) con un ago corto e sottile lasciando-velo per tutta la durata dell'esperimento. Si è poi controllata otoscopicamente l'integrità della membrana timpanica allo scopo di evitare grossolani artefatti. Attraverso il foro praticato nella bulla sono stati iniettati in questa 0,1-0,2 ml di tampone fosfati 0,1 M a pH 7,2.

Si è quindi riempito il condotto uditivo esterno con una soluzione di cefoxitina sodica in acqua distillata alla concentrazione di 20 mg/ml preparata estemporaneamente, badando ad impedire la formazione di bolle d'aria. Si è proceduto quindi all'applicazione degli elettrodi; quello negativo ad ago, è stato posto nel c.u.e. in modo che la punta pescasse nella soluzione senza toccare le pareti del

condotto; quello positivo appiattito è stato applicato con pasta conduttrice alla parete dell'osso temporale. Una volta chiuso il circuito la ionoforesi è stata protratta con intensità di 1mA per tempi variabili di 5, 10, 15, 20 minuti. Raggiunto il tempo stabilito, con una siringa è stato aspirato delicatamente il liquido precedentemente iniettato nell'orecchio medio. Con altri 0,1 ml di tampone fosfati è stato lavato il cavo bullo-timpanico per asportare eventuali residui di cefoxitina migrata nella cassa. Tale lavaggio è stato ripetuto tre volte.

La concentrazione di cefoxitina sodica nei campioni così ottenuti è stata valutata mediante titolazione su terreno solido a pH 6,6 usando la tecnica della piastra di agargerme contenente come germe « test » la sarcina lutea⁵.

Per maggior controllo dei risultati ottenuti, in un altro gruppo di cavie si è proceduto alla semplice instillazione nel condotto uditivo esterno di cefoxitina alla stessa concentrazione di 20 mg/ml protratta per 5, 10, 15, 20 minuti.

Risultati e conclusioni

La figura 1 riporta i valori della concentrazione di cefoxitina sodica trovati nel liquido endotimpanico delle cavie trattate con ionoforesi transtimpanica ed in quelle sottoposte a semplice instillazione endoau-

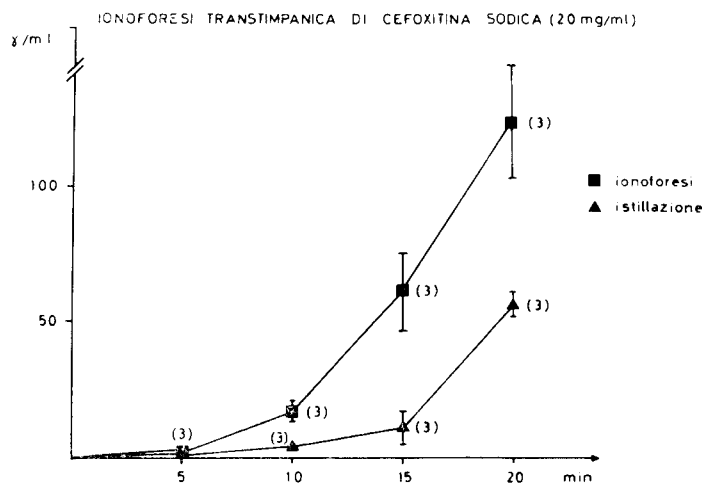


Fig. 1. - Cavie trattate con ionoforesi. Cavie trattate con instillazione.

ricolare, in rapporto alla durata della applicazione stessa.

La media delle concentrazioni di antibiotico trovate nel gruppo di 6 cavie trattate con ionoforesi è stato di $0,7 \pm 0,7$ mcg/ml dopo 5 min; di $71,3 \pm 3,17$ dopo 10 min; di $61 \pm 14,7$ dopo 15 min e di $124 \pm 21,19$ dopo 20 min. L'analisi della varianza ha mostrato differenze significative tra le cavie trattate con ionoforesi per 5 min e quelle trattate per 20 min (g.d.l. 1/12; $F = 34,89$; $P < 0,001$).

Nelle cavie di controllo sottoposte a semplice instillazione endoauricolare si sono ottenute le seguenti concentrazioni: 0 mcg/ml dopo 5 min; $4,66 \pm 1,88$ dopo 10 min; $11 \pm 5,85$ dopo 15 min; $56 \pm 4,72$ dopo 20 min. L'analisi della varianza ha mostrato significatività tra le cavie trattate per 5 e 20 min (g.d.l. 1/12; $F = 7,19$; $P < 0,005$).

Come risulta dalla figura, l'applicazione ionoforetica determina un notevole incremento del passaggio spontaneo della cefoxitina attraverso il timpano della cavia rispetto a quanto ottenuto con la semplice instillazione. L'analisi statistica tra i due gruppi mostra una differenza altamente significativa a 15 min (g.d.l. 1/4; $F = 8,29$; $P = 0,05$) e a 20 min (g.d.l. 1/4; $F = 15,43$; $P = 0,05$).

In conclusione i risultati ottenuti nell'animale da laboratorio mostrano che la semplice instillazione di cefoxitina sodica nel condotto uditivo esterno è sufficiente a determinare il passaggio nella cassa in concentrazioni proporzionali alla permanenza nel condotto, la ionoforesi però incrementa notevolmente tale passaggio. Infatti la concentrazione ottenuta con 20 min di instillazione (56 mcg/ml in media) equivale a quella ottenuta con soli 15 min di ionoforesi (61 mcg/ml in media) ed è pari a meno della metà di quella registrata dopo 20 min di ionoforesi (124 mcg/ml in media).

La corrispondenza dei risultati tra esperimenti condotti nella cavia e le applicazioni nell'uomo, da noi già precedentemente riscontrata in altri studi, ci suggerisce la possibilità di impiegare la ionoforesi transtimpanica di cefoxitina sodica nella terapia antibiotica locale delle otiti medie batteriche a timpano chiuso.

RIASSUNTO

Gli Autori, dopo aver ricordato i primi esperimenti di ionoforesi transtimpanica, descrivono la metodica e la strumentazione da loro adottata per la applicazione ionoforetica di un nuovo antibiotico β -lattamico: la cefoxitina sodica.

Dai risultati ottenuti è possibile desumere che tale sostanza si reperta nella bulla della cavia in concentrazioni proporzionali alla durata del trattamento ionoforetico ed in quantità farmacologicamente significative se confrontate con un gruppo di controllo trattato con le sole instillazioni endoauricolari della medesima sostanza.

PAROLE CHIAVE: Ionoforesi transtimpanica

BIBLIOGRAFIA

- Albrecht W.: *Neue versuche sur lokalen ansthesierung des trommelfells*. Arch. Otolaryng., 85, 198, 1911.
- Bellussi L., Passali F., Passali D., Crifò S.: *Ionoforesi transtimpanica di benzidamina*. In corso di pubblicazione.
- Crifò S.: *Transtympanic iontophoresis of N-acetylcysteine*. Pharm. Res. Comm., 11, 5, 389-392, 1979.
- Echols D. F., Norus C. H., Tabb H. G.: *Anesthesia of ear by iontophoresis of lidocaine*. Arch. Otolaryng., 101, 418, 1975.
- Grave D. C., Randall W. A.: *Assay methods of antibiotics. A Laboratory manual*. Med. Enc. Inc. New York, 1955.
- Wallick H., Hendlin D.: *Cefoxitin, a semisintetic cefamicinic antibiotic: sensibility studies*. Antimicrob. Agents & Chemoter., 5, 25-32, 1974.

Dr. D. PASSALI
Cattedra di Audiologia
dell'Università
00100 Roma

