

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. Z. Hanko) a I.M.F. și Laboratorul de microbiologie a Spitalului unificat (cond.: dr. I. Biró, medic primar) din Tîrgu Mureș

STUDIUL EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR (DERIVAȚI AI ACIDULUI P. HIDROXIBENZOIC) ÎN FORME FARMACEUTICE LICHIDE

Eva Szánthó, Emanuela Pețeanu, G. Horváth

Pericolul de infectare cu microorganisme a soluțiilor apoase preparate în condițiile farmaciei este practic de neînălțurat (1). Cazul soluțiilor dotate cu proprietăți de distrugere a germenilor, datorită substanțelor active pe care le conțin, este relativ rar și procentual se pierde în marea masă a soluțiilor la care este absolut indispensabilă conservarea prin microbicide.

Eficacitatea conservanților este mult influențată de o serie de factori. Un loc important este deținut de forma farmaceutică și de proprietățile substanțelor active sau adjuvante cu care se găsesc asociate. Acestea, în anumite cazuri posedă o activitate antimicrobiană proprie, sau imprimă condiții osmotice nefavorabile dezvoltării germenilor, datorită concentrațiilor mari, în alte cazuri sînt sau pot deveni în urma degradării surse de energie pentru microorganisme, ori interacționînd cu conservanții le micșorează activitatea (2, 3, 4, 5).

Material și metodă

Scopul lucrării de față a fost de a verifica eficacitatea parahidroxibenzoatului de metil și a combinației acestuia cu parahidroxibenzoat de propil în unele forme farmaceutice lichide în care F. R. VIII preconizează adăugarea lui cu rol conservant.

Formulele experimentate au fost:

I. Soluții extractive apoase

1. Decoctum radicis Althaeae 3/100
2. Decoctum radicis Primulae 3/100
3. Infusum radicis Ipecacuanhae 0.5/100

II. Mucilagii

1. Mucilago gummi arabici
2. Mucilago gummi arabici dilutus

III. Siropuri

1. Sirupus citri
2. Sirupus kaliiguaiacolsulfonici

Toate aceste forme medicamentoase sînt mai greu de conservat în timp, susceptibilitatea lor la alterări este mărită de prezența substanțelor mucilaginoase, proteice sau hidrocarbonate pe care le conțin (6). Probele au fost infestate cu o suspensie titrală de *Saccharomyces cerevisiae*, evoluția dezvoltării germeilor în timp fiind urmărită prin însămînțări pe mediul Sabouraud, imediat după preparare sau după anumite perioade de conservare (1, 7, 14 zile) la temperatura camerei. S-a evaluat numărul de colonii apărute pe o placă, după o incubare de 24 de ore la 28°C. Pentru fiecare preparat au fost comparate cîte trei probe și anume:

- a) — proba martor (neconservată),
- b) — proba conservată cu 0,1 % Nipagin M.
- c) — proba conservată cu 0,1 % Nipacombin (0,06 % Nipagin M+0,04 % Nipasol).

I. În soluțiile extractive apoase, numărul germeilor crește vertiginos chiar după 24 de ore de la infestare; alterarea lor vizibilă și cu ochiul liber, se traduce prin apariția de tulburări și filamente.

Nipaginul, deși micșorează înmulțirea germeilor, nu conferă o conservabilitate corespunzătoare nici în cazul cînd este adăugat sub formă de Nipacombin. Eficacitatea cea mai marcată a Nipaginului asociat cu Nipasol se observă în cazul infuziei de Ipeca, singura care devine sterilă la scurt timp de la infestare.

Tabelul și graficul nr. 1 cuprind rezultatele experimentărilor.

Tabelul nr. 1

Forma farmaceutică	Conservant ‰	Nr. colonii ‰			
		la infestare	după 1 zi	după 7 zile	după 14 zile
Decoctum radicis Althaeae 3 %	— Nipagin 0,10 Nipacombin 0,10	100	×	×	×
Decoctum Primulae 3 %	— Nipagin 0,10 Nipacombin 0,10	100	141	×	×
Infusum radicis Ipecacuanhae 0,5 %	— Nipagin 0,10 Nipacombin 0,10 ‰	100	105	180	×
		100	95	136	×
		100	185	×	×
		100	106	6,5	0
		100	64,8	4,8	0

X = colonii nenumărabile

0 = steril

EVA SZANTHO ȘI COLAB : STUDIUL EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR
(DERIVAȚI AI ACIDULUI P. HIDROXIBENZOIC) ÎN FORME FARMACEUTICE
LICHIDE

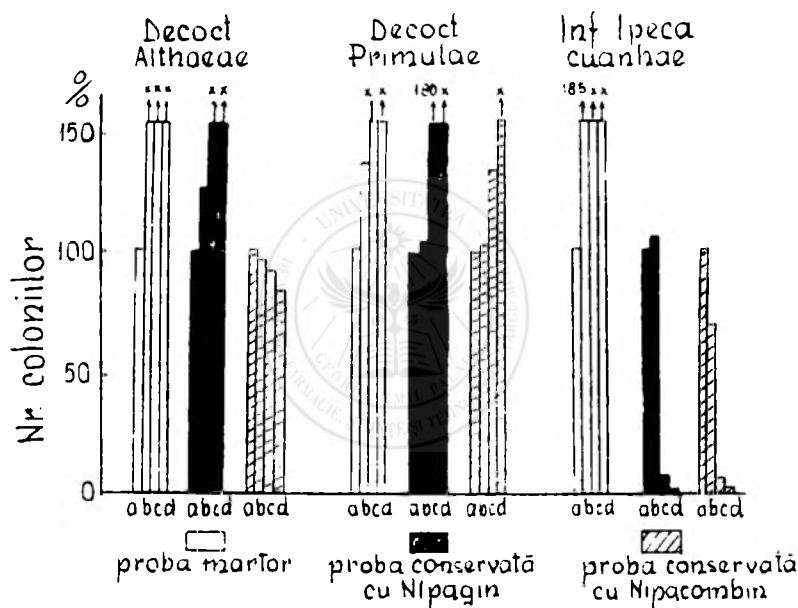


Fig. nr. 1: a = Nr. colonii la infestare
b = Nr. colonii după 24 de ore
c = Nr. colonii după 7 zile
d = Nr. colonii după 14 zile

EVA SZANTHÓ ȘI COLAB.: STUDIUL EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR
(DERIVAȚI AI ACIDULUI P. HIDROXIBENZOIC) ÎN FORME FARMACEUTICE
LICHIDE

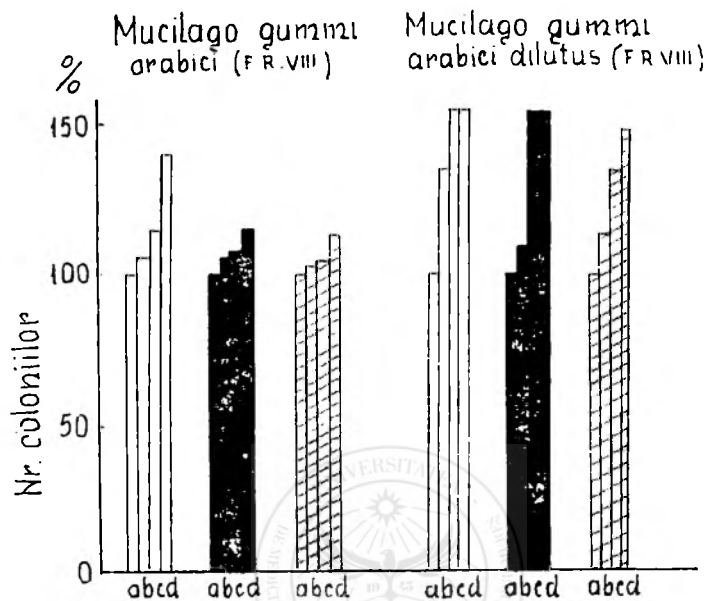


Fig. nr. 2

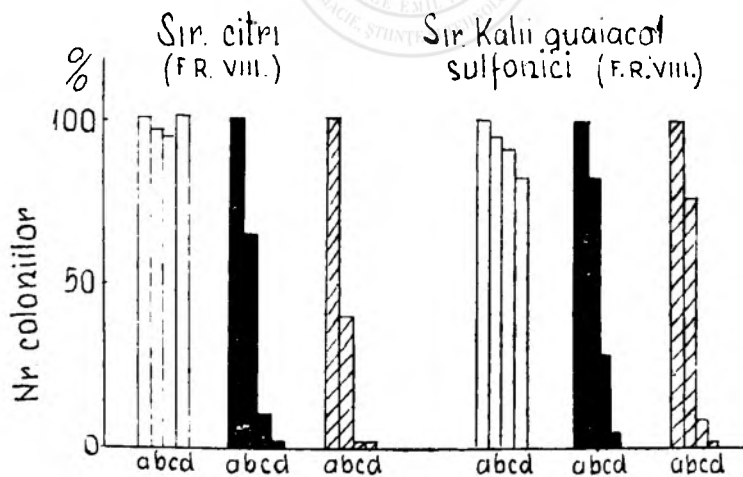


Fig. nr. 3

II. Pentru urmărirea efectului conservant al Nipaginului asupra formelor farmaceutice cu mucilagi am ales mucilagiul de gumă arabică oficial din farmacopee, precum și forma diluată a acestui (Julep gumos).

Rezultatele exprimate în tabelul și graficul nr. 2, arată o creștere în timp a numărului germeilor, mai marcată în cazul probelor diluate.

Tabelul nr. 2

Forma farmaceutică	Conservant %	Nr. colonii %			
		la infestare	după 1 zi	după 7 zile	după 14 zile
Mucilago gumi arabici F. R. VIII	—	100	107,0	121,4	145
	Nipagin M 0,10 %	100	105,4	107,1	117
	Nipacombin 0,10 %	100	102,0	104,9	113
Mucilago gumi arabici dilutus F. R. VIII	—	100	138	×	×
	Nipagin M 0,03 %	100	110	178	×
	Nipacombin 0,03 %	100	115	137	154

Nipaginul M singur sau sub formă de Nipacombin, are o oarecare influență asupra evoluției contaminării, mai ales în cazul mucilagiilor concentrate când duc la oarecare stagnare, dar în nici unul din cazuri nu determină o reducere a numărului germeilor infestanți.

III. Într-o lucrare anterioară (7) studiind influența diferiților conservanți asupra evoluției contaminării cu diverși germeni a siropurilor de concentrații variate, am arătat că siropul simplu F. R. VIII — conservat cu Nipagin M sau Nipacombin devine steril începând cu a 7-a zi de la infestare.

Ulterior, am constatat o situație asemănătoare la siropurile medicamentose cercetate (Sir. citri, kalii guaiacolsulfonici) infestate cu Saccharomyces. Se remarcă faptul că, acțiunea conservantă a parabenului este mai intensă în siropul de lămâie, față de cel de tiocol, de asemenea eficacitatea amestecului de Nipagin M — Nipasol este superioară Nipaginului pur.

Tabelul și graficul nr. 3 redau influența Nipaginului și a Nipacombinului asupra germeilor introduși în siropul de tiocol și lămâie.

Tabelul nr. 3

Forma farmaceutică	Conservant %	Nr. colonii %			
		la infestare	după 1 zi	după 7 zile	după 14 zile
Sirupus citri (F. R. VIII)	—	100	96,4	94,68	100,8
	Nipagin 0,10	100	68,6	8,11	0
	Nipacombin 0,10	100	36,1	0	0
Sirupus Kalii guaiacol-sulfonici (F. R. VIII)	—	100	95	90,7	83,6
	Nipagin 0,10	100	83,4	29,6	4,2
	Nipacombin 0,10	100	74	7,4	0

Concluzii

Eficacitatea conservanților depinde în mare măsură de forma farmaceutică la care au fost adăugați.

Parabenii, în concentrațiile experimentate, nu conferă o conservare corespunzătoare mucilagiiilor diluate și soluțiilor extractive (cu excepția infuziei de ipeca), în schimb dau rezultate satisfăcătoare în cazul siropurilor medicamentose oficinale.

Activitatea antifungică a Nipaginului crește în amestec cu Nipasolul (6:4).

Sosit la redacție: 20 martie 1970.

Bibliografie

1. MARAȘOIU GH., STANCIU N., CRUCEANU J.: Probleme de practică farmaceutică, Ed. Med. București, 1964, 116.
2. HESS H., SPEISER P.: J. Pharm. Pharmacol. (1959), 11, 650;
3. SPEISER P.: Pharm. Acta Helv. (1968), 43, 4, 193;
4. PARKER M. S. BARNES M. T., BRADLEY J.: J. Pharm. Pharmacol. (1966), 1/8, (Supl. 103);
5. INDIES J.: J. Pharm. Sci. (1962), 51, 261;
6. STĂNESCU V., SAVOPOL E.: Substanțe auxiliare farmaceutice. Ed. Med., București, 1969;
7. PETEANU E., SZÁNTHÓ E., HORVÁTH G.: Lucrare prezentată la ședință U.S.S.M. Tirgu Mureș, la 26 februarie 1970.