

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. L. Ádám, doctor-farmacist)
a IM.F. și Policlinica nr. II, Laboratorul de analiză medicală
(cond.: dr. I. Bíró, medic primar) din Tîrgu-Mureș

STUDIUL EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR ÎN SIROPUL SIMPLU

dr. L. Ádám, dr. Eva Szánthó, dr. Iolanda Geréd, G. Horváth

Intocmirea monografiilor de siropuri pentru Farmacopeea Română, Ed. IX ne-a obligat ca să ne ocupăm cu problema conservării acestor preparate. Se cunoaște că soluțiile concentrate de zahăr, datorită activității lor osmotice puternice, nu sînt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor. Dar în timpul stocării, apa ce se formează în flacoane prin condensarea vaporilor de apă, datorită modificărilor de temperatură din încăperile respective, diluează stratul superficial al siropului și în această soluție de zahăr mai diluată, microorganismele se proliferază ușor. Pe de altă parte majoritatea siropurilor oficinale nu se administrează ca atare, ci asociate cu diferite medicamente dizolvate sau soluții extractive, formînd astfel amestecuri în care, în majoritatea cazurilor, microorganismele au condiții corespunzătoare de înmulțire. Deci și acest al doilea aspect al problemei interesează practica, în sensul că substanța conservantă din sirop ar putea asigura o oarecare protecție față de microorganismele în preparatul finit.

Deși există un număr foarte mare de lucrări privind conservarea diferitelor forme farmaceutice, precum și problema interacțiunii conservanților cu medicamente la care se adaugă, situația nu este încă destul de clară, unele date din literatură nefiind concludente, sau din cauză că multe constatări nu pot fi generalizate (1—5, 8, 10—12, 14—18, 20, 21).

Nipaginul M, prevăzut de F. R. VIII în formula siropului simplu, după datele din literatură, nu are o acțiune destul de sigură, fapt despre care ne-am convins și noi în cadrul altor preocupări din domeniul conservanților (6, 7, 9, 13, 19, 22, 23).

Acestea au fost motivele care ne-au determinat să întreprindem un studiu comparativ privind eficacitatea unor conservanți mai des utilizați, în vederea alegerii celei mai corespunzătoare substanțe pentru asigurarea protecției siropurilor față de microorganismele.

Material și metodă

Dat fiind faptul că prezența diferitelor substanțe medicamentoase în siropuri, respectiv reacția chimică a mediului pot influența activitatea conservanților, am efectuat experiențele numai cu sirop simplu, însă am

adus pH-ul siropului cu acid clorhidric la 3, la altă serie la 5,5 și la o a treia serie cu NaOH la pH 8, pentru a urmări comportarea conservanților la aceste pH-uri în mediul vâscos al siropurilor. La aceste trei serii de siropuri am adăugat în cantități uzuale 5 conservanți și le-am infectat cu 5 specii de microorganisme izolate din atmosfera unei farmacii publice. Pentru a urmări în ce măsură ne putem aștepta la o oarecare acțiune conservantă în cazul în care siropurile se asociază cu alte medicamente, într-o altă serie de experiențe, am diluat siropurile cu apă în proporție de 1 g sirop + 4 g apă.

Am utilizat următoarele substanțe conservante:

1. Nipagin M (Schuchardt) în conc. de 0,10⁰/₀,
2. Nipacombin (Nip. M + Nipasol/7+3) 0,10⁰/₀,
3. Acid sorbic (Chemapol) 0,10⁰/₀,
4. Acid benzoic p. a. (Reactivul) 0,10⁰/₀,
5. Mertiolat Na (BDH) 0,005⁰/₀.

Menționăm că în literatura de specialitate nu am găsit date referitoare la utilizarea mertiolatului de sodiu în preparate perorale. Noi am experimentat totuși și această substanță pentru a avea o bază de comparație cu ceilalți conservanți folosiți în preparate pentru uz intern.

Microorganismele test, precum și concentrațiile lor inițiale în siropuri au fost următoarele:

- Bacillus subtilis (15.10⁴/ml)
- Staphylococcus aureus haemolyticus (25.10⁴/ml)
- Escherichia coli (15.10⁴/ml)
- Aspergillus sp. (15.10⁴/ml)
- Saccharomyces cerevisiae (30.10⁴/ml)

Ca mediu de cultură s-a utilizat un preparat (Bacto-Micro Assay Culture Agar), livrat de firma „DIFCO“ (U.S.A.), pe care s-au dezvoltat corespunzător, atât bacteriile cât și fungii test utilizați.

Eficacitatea conservanților s-a apreciat după numărul coloniilor de microorganisme dezvoltate în cutii Petri de 9 cm diametru, după dispersarea cu o ansă a câte 0,05 ml de sirop pe suprafața mediului de cultură. Citirea rezultatelor s-a făcut prima dată după o incubare de 24 ore la 37°, apoi după 3 zile de menținere la temperatura camerei.

Aceste determinări s-au efectuat la o zi, 7 zile și 28 zile după infecția siropurilor.

Rezultate și discuții

Rezultatele sînt prezentate în 3 tabele, în care numărul coloniilor de microorganisme dintr-o cutie Petri s-a notat după cum urmează:

„0“ = steril	„4“ = 21—55 colonii
„1“ = 1—3 colonii	„5“ = 56—150 colonii
„2“ = 4—8 colonii	„6“ = 151—400 colonii
„3“ = 9—20 colonii	„7“ = peste 400 colonii
	„8“ = strat continuu

Din tabelul nr. 1 reiese că la pH 3 eficacitatea conservanților în ordine descrescîndă a fost: acid benzoic, („numărul“ cel mai mic de colonii), acid sorbic și mertiolatul de sodiu (același „număr“ de colonii), apoi Nipacombin și Nipagin M.

Tabelul nr. 1

Eficacitatea conservanților în siropul simplu acidulat (pH 3,0)

Conservantul folosit	Fără conserv.	Nipagin M	Nipacombin	Acid benzoic	Acid sorbic	Mertiolat Na
Durata conser-vării (zile)	1 7 28	1 7 28	1 7 28	1 7 28	1 7 28	1 7 28
Microorganismul test	Numărul** coloniilor într-o cutie Petri					
Bacillus subtilis	a* 7 5 4	8 7 0	8 7 4	6 0 6	5 2 6	4 2 2
Staphyl. aureus	b 7 5 1	8 7 6	7 7 7	6 7 6	7 7 7	5 2 2
Escher. coli	a 5 1 1	0 1 2	2 2 0	0 0 0	1 0 0	1 4 4
Asperg. sp.	b 2 0 4	6 0 1	0 0 5	0 0 1	2 0 2	1 4 4
Sacchar. cerev.	a 1 0 0	0 0 4	0 1 0	0 0 0	1 0 1	1 2 2
	b 0 0 0	2 0 4	1 0 0	0 0 5	1 0 1	2 2 2
	a 4 4 3	5 6 1	0 4 4	0 0 1	0 0 0	0 0 0
	b 4 3 0	4 5 0	4 5 0	0 0 0	4 0 1	0 0 0
	a 7 2 1	7 4 2	4 0 0	1 0 0	2 5 2	1 1 0
	b 5 0 0	7 5 5	6 4 4	6 1 1	6 2 4	1 1 1
Total	a 24 12 9	21 17 3	13 17 10	8 6 1	8 13 4	8 7 8
	b 18 8 5	25 17 14	19 19 17	18 7 8	18 16 11	12 9 9
	a 45	41	40	15	25	25
	b 31	56	55	33	45	30

* a = sirop concentrat; b = sirop diluat (1 p sirop + 4 p apă);

** 0 = steril; 1 = 1-3 coloni; 2 = 4-8 c.; 3 = 9-20 c.; 4 = 21-55 c.;

5 = 56-150 c.; 6 = 151-400 c.; 7 = peste 400 coloni; 8 = strat continuu

Tabelul nr. 2

Eficacitatea conservanților în siropul simplu (pH 5,5)

Conservantul folosit	Fără conserv.		Nipagin M		Nipacombin		Acid benzoic		Acid sorbic		Mertiolat Na							
	1	7	28	1	7	28	1	7	28	1	7	28						
Durata conser-vării (zile)	1	7	28	1	7	28	1	7	28	1	7	28						
Microorganismul test	Numărul** coloniilor într-o cutie Petri																	
Bacillus subtilis	a*	8	7	4	8	6	4	6	8	6	7	6	6	5	7	5	2	4
Staphyl. aureus	a	7	3	4	6	5	0	0	0	2	3	1	1	0	2	0	2	1
Escher. coli	a	7	4	0	5	1	0	8	4	1	1	1	0	8	0	0	5	1
Asperg. sp.	b	6	8	0	3	0	0	5	0	0	1	1	0	5	0	1	4	0
Sacchar. cerev.	a	8	4	0	4	5	0	1	5	0	0	0	0	1	1	3	0	2
	b	4	0	0	4	8	5	0	3	0	0	0	1	5	2	0	0	1
	a	7	6	4	6	4	4	4	0	0	2	0	0	7	2	2	1	1
	b	7	5	4	7	6	6	6	4	4	7	0	0	6	3	2	1	1
Total	a	35	24	12	29	21	8	19	17	9	13	8	7	22	10	12	13	7
	b	29	28	16	27	18	16	18	16	16	15	11	10	24	11	10	13	9
	a	71	58	50	45	28	44	27	44	27	44	27	44	27	44	27	44	27
	b	73	61	50	38	36	45	28	44	27	44	27	44	27	44	27	44	27

* a = sirop concentrat; b = sirop diluat (1 p sirop + 4 p apă);
 ** 0 = steril; 1 = 1-3 colonii; 2 = 4-8 c.; 3 = 9-20 c.; 4 = 21-55 c.;
 5 = 56-150 c.; 6 = 151-400 c.; 7 = peste 400 colonii; 8 = strat continuu

Tabelul nr. 3

Eficacitatea conservanților în siropul simplu alcalinizat (pH 8,0)

Conservantul folosit	Fără conserv.		Nipagin M		Nipacombin		Acid benzoic		Acid sorbic		Mertiolat Na				
	1	7	28	1	7	28	1	7	28	1	7	28			
Durata conser-vării (zile)	1	7	28	1	7	28	1	7	28	1	7	28			
Microorganismul test	Numărul** coloniilor într-o cutie Petri														
Bacillus subtilis	a*	8	7	7	7	4	7	7	6	7	7	6	7	7	0
Staphyl. aureus	b	7	6	8	6	7	8	6	4	7	6	6	7	6	6
Escher. coli	a	6	6	4	6	1	0	6	1	7	7	0	0	5	0
Asperg. sp.	b	4	5	4	5	6	7	2	0	7	4	0	0	2	1
Sacchar. cerev.	a	6	6	4	5	0	6	5	0	6	1	0	0	0	0
	b	3	6	7	5	7	2	2	4	3	0	0	1	3	0
	a	6	2	1	5	6	7	4	4	7	4	0	5	4	3
	b	7	2	1	5	4	0	4	0	4	6	0	5	8	0
	a	7	6	4	6	6	3	6	1	0	6	6	1	7	4
	b	7	5	6	6	5	1	7	1	4	5	6	4	6	7
Total	a	33	28	20	29	20	19	31	13	17	33	18	7	24	15
	b	28	24	29	28	22	23	13	13	19	23	18	10	20	23
	a	81		68		79		51		51		58		50	
	b	76		79		55		51		51		59		59	

* a = sirop concentrat; b = sirop diluat (1 p sirop + 4 p apă);

** 0 = steril; 1 = 1-3 colonii; 2 = 4-8 c.; 3 = 9-20 c.; 4 = 21-55 c.;

5 = 58-150 c.; 6 = 151-400 c.; 7 = peste 400 colonii; 8 = strat continuu

În cazul siropurilor diluate, în prezența unor conservanți, probabil datorită unei tamponări parțiale a acidității, numărul de colonii a fost mai mare decât la martor (sirop neconservat).

La pH 5,5 (tabelul nr. 2) ordinea eficacității a fost următoarea: cele mai active s-au dovedit mertiolatul de sodiu și acidul benzoic, apoi urmează acidul sorbic, Nipacombinul și Nipaginul M. La siropurile diluate, în pofida concentrațiilor mici în care sînt prezenți, conservanții au avut o acțiune net decelabilă, ordinea eficacității fiind aceeași ca la siropurile concentrate: mertiolat, acid benzoic, acid sorbic, Nipacombin și Nipagin M.

Din datele prezentate în tabelul nr. 3 se poate constata că la pH 8, mertiolatul de sodiu este cel mai activ; urmează apoi acidul sorbic, Nipacombinul, acidul benzoic și Nipaginul M. La siropurile diluate s-a constatat numai o mică deosebire față de această ordine: mertiolat de sodiu, acid benzoic, Nipacombin, acid sorbic și Nipagin M.

Trebuie să menționăm faptul că, în mediul alcalin, siropurile concentrate, conservate cu acid sorbic, s-au colorat în galben intens.

Concluzii

1. Nici unul dintre conservanții experimentați nu a distrus complet microorganismele test adăugate la siropuri.

2. În toate cazurile Nipaginul M s-a dovedit a fi cel mai puțin eficace dintre conservanții experimentați.

3. La pH 3 acidul benzoic, la pH 5,5 mertiolatul de sodiu și acidul benzoic, iar la pH 8 mertiolatul de sodiu a fost cel mai activ.

4. Considerăm că nu e justificată conservarea siropului simplu, pentru că nici unul dintre conservanții experimentați nu are acțiune destul de sigură în orice mediu. Ar fi mai indicat ca în funcție de substanțele medicamentoase cu care se asociază siropurile, de la caz la caz, să se utilizeze conservantul potrivit, luînd în considerare și eventualele interacțiuni între conservant și medicament.

Bibliografie

1. Bahal C. K., Kostenbauder H. B.: J. Pharm. Sci. (1964), 53, 9, 1027;
2. Bean H. S.: Ann. pharm. franc. (1967), 25, 4, 266;
3. Bibe W., Entrekin Durward N.: J. Pharm. Sci. (1963), 53, 7, 769;
4. Blaug S. M., Ahsen S. S.: J. Pharm. Sci. (1961), 50, 2, 138;
5. Borberot R., Pinzon R., Mirimanoff A.: Pharm. Acta Helv. (1964), 39, 556;
6. Bormann G.: Arzneimittel-Standardis. (1966), 18, 1099, ref. Pharm. Z-halle (1967), 107, 7, 461;
7. Büchi J., Hansen J. B., Tammilehto S. A.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 10/11, 602, 620;
8. Bühlmann X. și colab.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 6, 321;
9. Csath-Stinzel Z., Horváth G.: Rev. med. (1972), 18, 3, 337;
10. Edelmeier H.: Pharm. Ztg. (1971), 116, 47, 1822;
11. Evans W. P.: J. Pharm. Pharmacol. (1964), 16, 5, 323;
12. Fica C.: Practica farm. (1969), 2, 3, 19;
13. Ionescu Stoian P., Savopol E., Balliu S., Boteanu S.: Farmacia (1969), 17, 10, 583;
14. Jund Y., Carrère C.: Ann. pharm. franc. (1971), 29, 3, 161;
15. Küttel D.: Gyógyszerészet (1968), 12, 2, 41;
16. De Luca P. P., Kostenbauder H. B.: J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed. (1960), 49, 430;
17. Paruta A. N.: J. Pharm. Sci. (1966), 55, 11, 1208; (1969), 58, 364;
18. Patel N. K.,

Foss N. E.: *J. Pharm. Sci.* (1964), 53, 1, 94; (1965), 54, 10, 1495; 19. Pe-
teanu E., Szánthó É., Péter M.: *Rev. med.*, (1972), 18, 1, 90; 20. Pisano F.
D., Kostenbauder H. B.: *J. Amer. Pharm. Ass. Sc. Ed.* (1959), 46, 6, 310;
21. Speiser P.: *Pharm. Acta Helv.* (1968), 43, 4, 193; 22. Szánthó É., Pe-
teanu E., Horváth G.: *Farmacologia* (1970), 18, 9, 559; 23. Szánthó É., Pe-
teanu E., Horváth G.: *Rev. med.* (1970), 16, 2, 166.
