

INFLUENȚA GELURILOR DE POLIETILENGLICOLI ASUPRA EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR

Emanuela Peșeanu, dr. Eva Szánthó, dr. M. Péter

Numeroase date bibliografice semnaleză modificarea acțiunii unor conservanți în forme farmaceutice care conțin macromolecule (9, 10, 11).

Asocierea cu polietilenglicolii poate duce la o modificare în acțiunea microbicidă a unor conservanți, fără ca aceasta să fie întotdeauna însoțită de diferențe vizibile în aspectul medicamentului respectiv (se vorbește de așa-numitele „incompatibilități ascunse“). În general, se consideră că interacțiunea conservanți/polietilenglicoli duce la o micșorare a acțiunii antibacteriene (1, 6, 8); totuși unii autori semnaleză o potențare a acestui efect (13), datele literaturii în această problemă nefiind concordante.

Folosite pe scară largă drept baze de unguente pentru încorporarea unui număr însemnat de medicamente de uz dermatologic, polietilenglicolgelurile prezintă printre numeroasele avantaje și pe acela de a nu fi medii prielnice de dezvoltare pentru microorganisme. Cu toate acestea, în prezența apei se pot dezvolta o serie de germeni, în special fungi, motiv pentru care se recomandă conservarea acestor preparate (2, 3, 5).

Ne-am propus să urmărim eficacitatea unor agenți conservanți — mai des folosiți în practică — în unguente preparate cu polietilenglicoli și eventualele modificări intervenite în aspectul și acțiunea antimicrobiană a acestora. În acest scop am apelat la o serie de polietilenglicoligeluri preparate cu polimeri diferiți, hidratate cu 10% apă (pentru îmbunătățirea consistenței și reducerea higroscopicității) și conservate cu nipagin 0,2% sau fenosept 0,02%, care au fost încorporate prin dizolvare pe baie de apă în baza respectivă (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Nr. bazei de unguente	PEG 400	PEG 1500	PEG 4000	PEG 6000	Alcool cetilic
I. (14, 16)	60	—	40	—	—
II. (15)	50	50	—	—	—
III.	60	—	—	40	—
IV. (12)	57,5	20	22,5	—	—
V. (4)	47,5	—	47,5	—	5

Experimentările au fost efectuate imediat după preparare, precum și după trecerea unor anumite perioade de conservare (7—14—40 de zile), timp în care unguentele au fost păstrate în flacoane închise, parafinate, la temperatura de 20°, la loc răcoros. În tot timpul conservării, organoleptic nu s-a observat nici o modificare (aspect, culoare).

1. Redăm în tabelul nr. 2 și 3 (respectiv figura nr. 1) variația consistenței unguentelor, urmărită în timp, prin determinarea gradului de penetrație (16) și a capacității de întindere (7). În grafic sint redată întinderile obser-

Tabelul nr. 2

Baza de unguent		Capacitatea de întindere în mm ²																	
		La preparare						După 7 zile						După 40 de zile					
		G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃		
Conservant %																			
I.	—	103,80	154,29	284,03	362,00	86,75	146,62	195,00	348,18	86,75	176,62	195,00	348,18	86,75	176,62	250,00	397,39		
	Nipagin 0,20	132,66	226,86	297,48	459,72	86,75	165,15	268,65	397,47	86,75	165,16	268,65	397,47	86,75	165,16	195,00	386,88		
	Fenosept 0,02	98,47	200,96	268,65	397,39	81,67	176,62	195,00	397,39	103,80	192,00	289,38	442,51						
II.	—	578,54	844,34	1133,54	1675,5	386,88	620,39	791,28	1223,65	386,88	620,39	791,28	1223,65	289,38	510,25	791,28	1268,59		
	Nipagin 0,20	471,18	784,15	961,62	1433,72	386,82	637,4	820,00	1268,59	386,82	637,4	820,00	1268,59	314,0	637,4	820,00	1123,50		
	Fenosept 0,02	551,07	865,07	1145,47	1690,07	132,66	754,38	961,62	1433,72	132,66	754,38	961,62	1433,72	314,00	637,4	865,07	1433,72		
III.	—	0,78	11,33	18,08	70,83	3,14	19,62	40,69	86,75	3,14	19,62	40,69	86,75	0	19,62	40,69	86,75		
	Nipagin 0,20	44,14	70,65	111,04	206,01	40,08	52,69	86,75	174,00	40,08	52,69	86,75	174,00	40,69	52,40	86,75	176,65		
	Fenosept 0,02	6,15	18,08	28,26	70,83	0,19	19,62	44,14	66,44	0,19	19,62	44,14	66,44	0,45	23,37	56,70	122,64		
IV.	—	136,77	283,38	362,67	551,07	140,77	260,00	346,18	578,54	140,77	260,00	346,18	578,54	110	213,70	289,38	490,62		
	Nipagin 0,20	132,66	268,65	660,18	694,56	123,05	181,36	254,34	435,40	123,05	181,36	254,34	435,40	103,80	192,00	284,01	397,39		
	Fenosept 0,02	63,58	176,62	283,38	415,75	86,75	181,36	284,01	452,16	86,75	181,36	284,01	452,16	86,75	213,70	304,00	362,00		
V.	—	9,60	40,69	75,39	158,28	13,84	52,40	81,67	158,28	13,84	52,40	81,67	158,28	8,03	78,5	98,47	176,62		
	Nipagin 0,20	69,44	78,50	122,64	200,96	48,08	63,58	98,47	144,00	48,08	63,58	98,47	144,00	19,62	75,39	98,47	176,65		
	Fenosept 0,02	0,19	7,06	12,56	63,58	7,06	40,09	75,39	86,75	7,06	40,09	75,39	86,75	0,45	9,60	32,25	40,69		

$$G_2 = G_0 + 200 \text{ gr}$$

$$G_3 = G_0 + 500 \text{ gr}$$

$$G_0 = 74,45 \text{ gr}$$

$$G_1 = G_0 + 100 \text{ gr}$$

Tabelul nr. 3

Baza de ung.	Conservant %	Gradul de penetrație		
		La preparare	După 7 zile	După 40 de zile
I.	—	95	76	72
	Nipagin 0,20	82	78	71
	Fenosept 0,02	101	80	67
II.	—	173	132	116
	Nipagin 0,20	162	142	128
	Fenosept 0,02	180	140	126
III.	—	45	42	38
	Nipagin 0,20	52	56	42
	Fenosept 0,02	38	35	30
IV.	—	85	76	71
	Nipagin 0,20	113	82	72
	Fenosept 0,02	102	88	74
V.	—	56	54	44
	Nipagin 0,20	72	54	45
	Fenosept 0,02	52	43	39

vate la preparare (I, II, III, IV, V) și schimbările survenite după 40 de zile (I', II', III', IV', V').

Se remarcă o modificare mai accentuată a bazei imediat după incorporarea conservantului și diferențe mult mai mici în perioada conservării (tabelul nr. 2 și 3 și figura nr. 1).

2. Pentru testarea activității antimicrobiene am folosit metoda difuzimetrică (F.R. VIII), pe *Saccharomyces cerevisiae* și *Bacillus subtilis* nr. 2598 ca microorganism teste ($3 \cdot 10^8$ germeni/ml). Rezultatele redată în tabelul nr. 4 și figura nr. 2 sint exprimate în procente față de activitatea unguentului respectiv proaspăt preparat.

Eficacitatea conservanților este dependentă (în cazul unguentelor proaspăt preparate) de baza în care au fost încorporați, fiind maximă la bazele II și IV, și sensibil micșorată la baza III și V.

Se remarcă de asemenea faptul că, efectul antibacterian și antifungic al probelor (diametrele zonelor de inhibiție) este în unele cazuri superior maritorului (soluția apoasă de conservant), deși cantitățile de nipagin și fenosept din probele etalate pe placă sint identice.

Efectul propriu al polietilenglicolgelurilor pe tulpinile experimentate a fost urmărit prin aceeași metodă, probele fiind constituite din 0,20 g de unguent, introdus în cilindri de metal cu diametrul de 8 mm. Pentru toate probele s-au obținut zone de inhibiție clare, a căror mărime a fost maximă în cazul probelor II și IV, minimă la proba V (tabelul nr. 5 figura nr. 3.A).

În cazul PEG-urilor aflate în soluție apoasă (0,02 ml soluție 10% s-au etalat pe rondelile de hirtie cu diametrul de 10 mm), acțiunea antimicrobiană descrește de la PEG 400 și PEG 1500 la PEG 4000, lipsind în cazul în care proba a fost constituită din PEG 6000.

EMANUELA PETEANU ȘI COLAB. INFLUENȚA GELURILOR DE
POLIETILENGLICOLI ASUPRA EFICACITĂȚII CONSERVANȚILOR

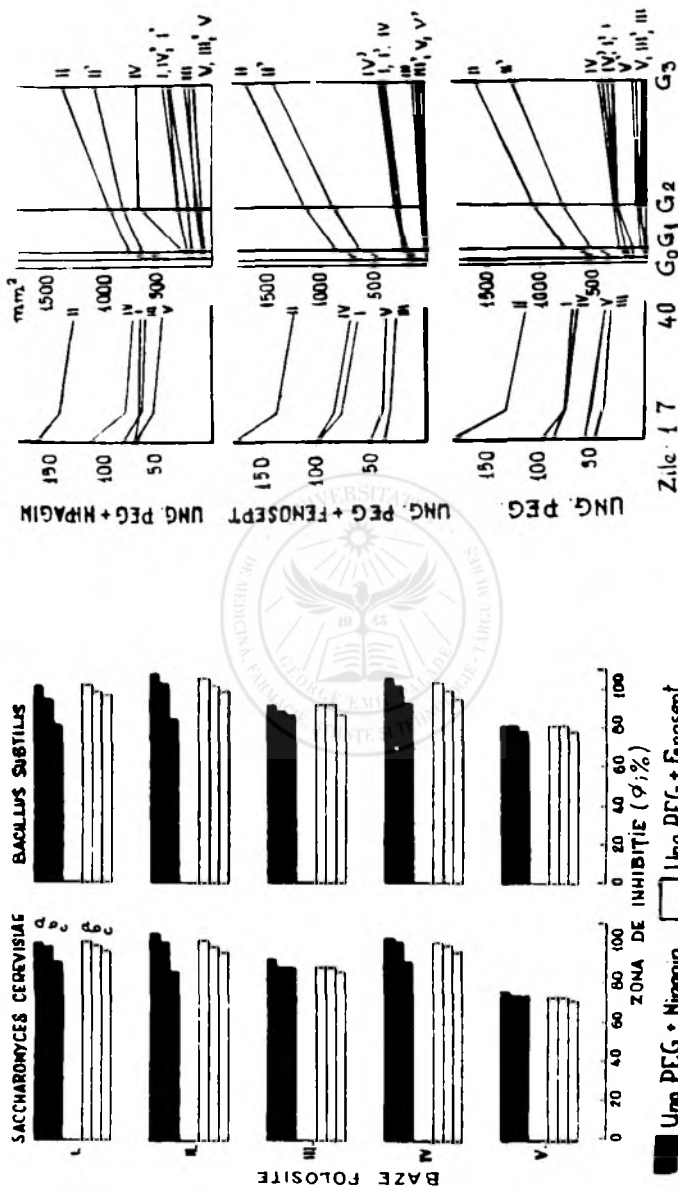


Fig. nr. 1

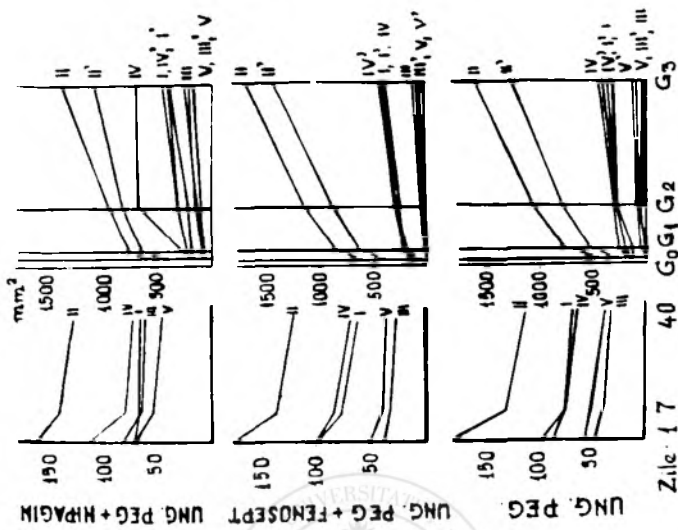


Fig. nr. 2

EMANUELA PETEANU ȘI COLAB.: INFLUENȚA GELURILOR DE
POLIETILENGLICOLI ASUPRA EFICACITĂȚII CONSERVANTILOR

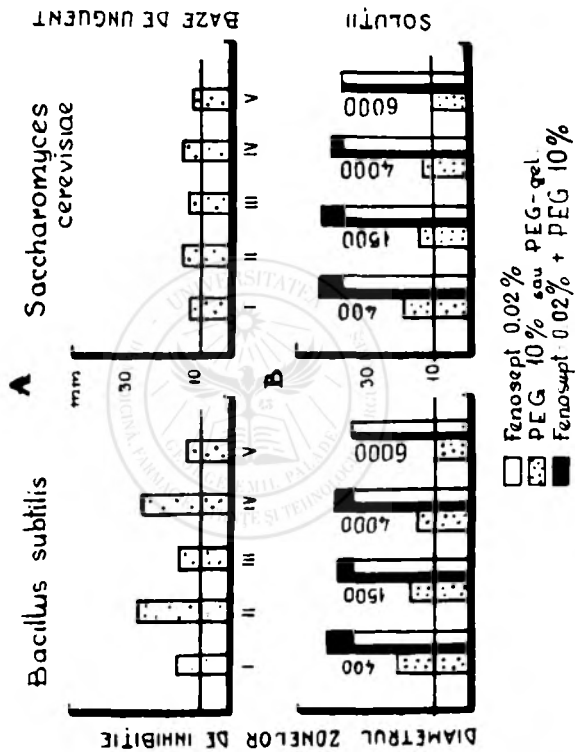


Fig. nr. 3

Tabelul nr. 4

Nr. bazelor	Conservant	Diametrul zonei de inhibiție % față de martor					
		Saccharomyces cerevisiae			Bacillus subtilis		
		La prepara- rare	După 7 zile	După 40 de zile	La prepara- rare	După 7 zile	După 40 de zile
I.	N	100	98,0	90,5	100	97,0	90,9
	F	100	98,0	96,8	100	98,5	95,00
II.	N	104	100	83,0	106	102	84,0
	F	101	98,0	95,5	104	100	97,1
III.	N	90,5	87	87	86,5	86,3	84,0
	F	87	87,0	85,5	90,0	90,0	85,8
IV.	N	102	100	90,5	104	100	90,9
	F	103	101	96,7	105	101	97,1
V.	N	76,9	73,0	73,0	80,0	80,0	77,00
	F	77,4	77,4	74,2	84,0	84,0	81,4

*) N = Nipagin

F = Fenosept

Tabelul nr. 5

Baze de PEG	Diametrul zonei de inhibiție (mm)	
	Bacillus subtilis	Saccharomyces cerevisiae
I.	14,7	11,33
II.	26,0	13,0
III.	14,33	11,0
IV.	23,8	13,0
V.	11,3	10,5

Tabelul nr. 6 și figura nr. 3 B prezintă mărimea zonelor de inhibiție produse de soluțiile de PEG-uri și de amestecul PEG fenosept.

Dacă în cazul în care conservantul folosit a fost fenosept nu se remarcă în timp o modificare prea vizibilă a acțiunii antimicrobiene; în cazul nipaginului această activitate este sensibil micșorată atunci când încorporarea s-a făcut în baza nr. II și IV și rămâne aproape constantă la bazele III și V. Totuși, chiar după o conservare de 40 de zile, eficacitatea conservanților studiați este superioară în bazele I, II și IV, față de baza III și V, care asigură stabilitatea în timp, dar nu și o cedare corespunzătoare. (De altfel, valorile scăzute ale gradului de penetrație obținute la această bază pledează pentru o cedare mai redusă a substanței încorporate).

Tabelul nr. 6

Soluțiile folosite	Diametrul zonei de inhibiție (mm)	
	Bacillus subtilis	Saccharomyces cerevisiae
PEG 400 10% Fenosept 0,02% PEG 400 + Fenosept	21 34 41	19 37 43
PEG 1500 10% Fenosept 0,02% PEG 1500 + Fenosept	17 34 38	14,5 37 42,5
PEG 4000 10% Fenosept 0,02% PEG 4000 + Fenosept	15 34 39	13,5 37 39
PEG 6000 10% Fenosept 0,02% PEG 6000 + Fenosept	— 34 34	— 37 36,5

Concluzii

1. Eficacitatea conservanților în polietilenglicoligeluri este dependentă de baza folosită și de timpul de conservare.

2. Se constată că efectul antimicrobian al nipaginului și fenoseptului este corespunzătoare în bazele I, II, IV (cu toată scăderea constatată în perioada conservării). Unguentele preparate cu baza nr. III și V posedă un efect antimicrobian necorespunzător, datorită unei cedări mult micșorate.

3. Efectul propriu al polietilenglicolilor se manifestă atît în soluție apoasă, cît și sub formă de baze de unguent, fiind dependent de polimerul folosit. În unele cazuri această acțiune intervine în eficacitatea conservantului, potențînd-o.

Sosit la redacție: 28 aprilie 1971.

Bibliografie

- BĂLĂLAU D.: Practica farmaceutică II (1969), 2, 69; 2. BEUTTNER W.: Steiger-Trippik: Schweiz. Apotg. Ztg. (1958), 96, 293, 313, 346; 3. BODIN J. I., TAUB A.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 44 (1955), 263, 296; 4. HORSCH W.: Pharm. Zhalle (1960), 99, 99; 5. KEDVESSY GY.: Gyógyszertechnológia, Medicina Kiadó. Budapest, 1968; 6. MIYAWAKI M., PATEL M. K., KOSTENBAUDER H. B.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. (1959), 48, 6, 315; 7. MÜNZEL K., BÜCHI K., SCHULTZ O.: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H., Stuttgart, 1959; 8. OSLET I.: J. de Pharm. de Belgique (1969), 3—4, 121; 9. PATEL M. K., FOSS N. E.: J. Pharm. Sci. (1964), 53, 94; 10. PISANO F. D., KOSTENBAUDER H. B.: J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 48 (1959), 6, 310; 11. PRICKETT P. S., MURRAY H. L., MERCER N. H.: J. Pharm. Sci. (1961), 4, 50, 317; 12. SCHULTE K. E., KASSEM M. A.: Pharm. Acta Helv. (1964), 39, 77, 383; 13. P. IONESCU STOIAN, SAVOPOL E., VITEC NATALIE, BALLIV-MUTU ȘTEFANIA, BOTEANU SILVIA: Farmacia (1970), 18, 12, 705; 14. *** Österreichisches Arzneibuch, Ed. IX. 1960; 15. * * * Pharmacoepa Hungarica, Ed. VI, 1967; 16. * * * Pharmacopoeia of the United States, Ed. XV, 1960.