

STUDIUL EFICACITĂȚII UNOR CONSERVANȚI ÎN SISTEME EMULSIONATE

Zamfira Csath-Sinzel, G. Horváth, L. Adám, A. Pop

În practica farmaceutică problema conservării formelor medicamentoase prezintă o importanță tot mai mare, pentru reducerea la minimum a posibilităților de infectare și proliferare microbiană.

Cercetările care au ca subiect conservarea sistemelor disperse eterogene se ocupă cu studiul factorilor care influențează eficacitatea substanței antimicrobiene sau antifungice (1, 5, 8, 9), ca natura uleiului, compoziția chimică și cantitatea emulgatorului, pH-ul sistemului, coeficientul de repartiție al conservantului în cele două faze etc.

Sistemele emulsionate prezintă un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor, în special cele de tip U/A (2) care după Hager (7) sînt mai frecvent invadate de fungi decît de bacterii. Bolle și Mirimannoff (3) relatează că în special emulsiile cu emulgatori neionici prezintă un bun substrat pentru infecția cu fungi.

Pentru conservarea emulsiilor farmaceutice ne-am propus să comparăm pe lingă unii conservanți utilizați ca atare, și o serie de amestecuri, care sînt preconizate tot mai des în ultimul timp, pentru a conferi o siguranță mai mare efectului conservant. Astfel, Jund (8) și Ernhardt (6) preconizează nipagin asociat cu acid sorbic 0,10 g — 0,10 g, respectiv 0,05—0,05 g. Dealtfel, o astfel de combinație apare ca oficială și în DAB 7 DDR.

Tot în acest scop recomandă Lucas (10) un amestec de nipaesteri cu fenoxetol „Phenonip“ destinat preparatelor pentru aplicări locale și cosmetice. Dar există combinații cu 3 sau chiar 4 componente (2, 11).

Material și metodă

În lucrarea de față am efectuat un studiu comparativ al eficacității unor conservanți în emulsii.

Pentru testarea conservanților am preparat o emulsie de bază, de tip U A cu 20% Ol. Helianthi și 5% emulgator complex neionic (Tween 80+Span 80) la HLB optim de 8,5. În această primă fază a cercetărilor am studiat doi reprezentanți din grupa acizilor organici: acid sorbic și acid benzoic, iar din grupa esterilor acidului p-hidroxibenzoic, am ales nipaginul M, nipasolul și amestecul lor constînd din nipagin M 70% și nipasol 30%.

În emulsia de bază s-au încorporat conservanții în concentrații uzuale în 10 variante: 1. acid sorbic 0,10%; 2. acid benzoic 0,10%; 3. nipagin M (0,10%); 4. nipasol 0,05, respectiv asociați; 5. acid sorbic 0,10% + nipagin M 0,1%; 6. acid sorbic 0,10 + nipasol 0,05%; 7. acid sorbic + nipagin M 0,07% + nipasol 0,03%; 8. acid benzoic 0,10% + nipagin 0,10%;

9. acid benzoic 0,10% + nipasol 0,05⁰/₀; 10. acid benzoic 0,10% + nipagin M 0,07% + nipasol 0,03%.

La alegerea concentrațiilor conservanților asociați ne-am bazat pe afirmațiile lui Büchi și colab. (4), care citează monografia generală „Emulsiones” din Farm. Helv. VI, după care cantitatea conservantului se alege în așa fel, încît concentrația lui în faza apoasă să fie suficientă și după repartizarea sa în ambele faze ale emulsiei.

Conservantul s-a adăugat la faza apoasă a emulsiei, metodă pentru care optează majoritatea datelor bibliografice (7, 8, 16).

Pentru urmărirea mai complexă a acțiunii conservanților în emulsii, preparatele s-au împărțit în două loturi.

Primul lot a fost expus infectării spontane timp de o lună în oficina și camera de receptură a Farmaciei nr. 3 din Tirgu Mureș.

Al doilea lot s-a supus controlului bacteriologic cu metoda infectării artificiale în cadrul Laboratorului de bacteriologie al Policlinicii nr. 2 din Tirgu Mureș.

Paralel cu emulsiile conținând conservanți s-a studiat efectul antimicrobian al unei serii de conservanți în soluție apoasă, cu scop comparativ. Determinările au fost făcute pe patru microorganisme-test, precizate de ultimele date bibliografice (13):

I. Staphilococcus aureus ATCC 6538

II. Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

III. Escherichia coli ATCC 25922

IV. Candida albicans

S-a folosit metoda infectării artificiale cu suspensii de germeni în soluție izotonică de clorură de sodiu și s-a urmărit numărul de germeni la 24 ore după inoculare, după 5 și 10 zile, cu metoda „ansei calibrate”, metodă folosită la urmărirea numărului de germeni în urină (14). Însămînțările au fost făcute pe mediu Müller-Hinton, incubarea făcându-se 24 de ore în termostat la 37°C, după care mediile au fost ținute la temperatura camerei.

Rezultate și discuții

Rezultatele sint redade în tabelul nr. 1

Din tabel se observă eficacitatea scăzută a nipaesterilor în emulsii, în special față de Pseudomonas aeruginosa și Escherichia coli, care nu au putut fi distruse nici după 10 zile de contact cu conservantul. Conservanții din grupa acizilor organici s-au dovedit a fi corespunzători, în concentrații uzuale.

Dintre combinații atit acidul scorbic cit și acidul benzoic asociat cu nipasol au dat rezultate mai slabe decît celelalte combinații, care au fost foarte eficace.

Față de soluția apoasă, emulsia cu componentele ei, influențează în oarecare măsură în mod negativ activitatea conservantului.

Rezultatul infectării spontane este prezentat în tabelul nr. 2.

Din datele tabelului nr. 2 observăm o concordanță destul de semnificativă cu rezultatele testării bacteriologice prin metoda infectării artificiale și anume se remarcă acțiunea protectoare a acidului sorbic și benzoic (probele 1 și 2). Infectarea probelor 3 și 4 dovedește inefica-

Tabelul nr. 1

Eficacitatea conservanților în emulsii

Nr. probei	Microorganism test	Numărul de colonii		
		După 1 zi	După 5 zile	După 10 zile
1	2	3	4	5
1	I	++++	0	0
	II	++++	0	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0
2	I	++++	+	0
	II	++++	+	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0
3	I	++++	0	0
	II	++++	++++	++++
	III	++++	++++	++++
	IV	++++	++	++
4	I	++++	0	0
	II	++++	++++	++++
	III	++++	++++	++++
	IV	++++	0	0
5	I	++++	0	0
	II	++++	0	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0
6	I	++++	0	0
	II	++++	+++	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0
7	I	++++	0	0
	II	++++	0	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0
8	I	++++	0	0
	II	++++	0	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0
9	I	++++	0	0
	II	++++	0	0
	III	++++	+	+
	IV	++++	0	0
10	I	++++	0	0
	II	++++	0	0
	III	++++	0	0
	IV	++++	0	0

Legenda: 1—10 = nr. probelor conținând conservanți

I—IV = microorganismele test

Gradul de dezvoltare a germeilor: 0 = steril; + = 1—10 colonii; ++ = 11—99 colonii; +++ = 100—999 colonii; ++++ = peste 1000 colonii

Tabelul nr. 2

Proba nr.	Rezultatul infectării spontane
1.	Steril
2.	Steril
3.	Infectat cu o floră saprofită de <i>Staphylococcus epidermidis</i>
4.	Infectat cu ciupercă din genul <i>Mucor</i> și <i>Aspergillus</i>
5.	Steril
6.	Infectat cu floră saprofită din genul <i>Bacillus</i> și ciupercă din genul <i>Aspergillus</i>
7.	Floră saprofită
8.	Steril
9.	Steril
10.	Steril

citarea nipaesterilor ca atare, mai ales a nipasolului, chiar și în amestec cu acid sorbic (proba 6).

În concluzie putem afirma că cei 2 conservanți din grupa acizilor organici (acid sorbic și acid benzoic) în concentrații uzuale sînt eficace în emulsii, față de nipaesteri care au dat rezultate slabe.

Totodată întrebuintarea conservanților cu multicompenți — tendință oglindită în literatura de specialitate recentă, ba chiar de farmacopei (DAB 7 DDR) este baza rațională a profesării antimicrobiene și antifungice complexe a formelor farmaceutice și cosmetice. Conservanții trebuie aleși în așa fel încît să se compenseze din punct de vedere al acțiunii asupra a cît mai multor germeni, și trebuie folosiți în cantitate suficientă pentru a conferi un efect protector maxim.

Bibliografie

1. Bean H. S., Konning G. H., Malcolm S. A.: J. Pharm. Pharmacol. (1969), 21 suppl. 173 S;
2. Bean H. S.: Ann Pharm. Franc. (1967), 25, 265;
3. Bolle A., Mirimanoff A.: J. Pharm. Pharmacol. (1950), 2, 685;
4. Büchi J., Hansen J., Tammilehto A.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 602;
5. Ecker V., Fischer E.: Chem. Abstr. (1970), 72, 93314 e;
6. Erhardt J.: Gyógyszerészet (1973), 10, 377;
7. Hagers Handbuch der Pharmaceutischen Praxis. Ed. IV, vol. VII. Springer-Verlag Berlin—Heidelberg—New York, 1977;
8. Jund J., Carrère C.: Ann. Pharm. Franc. (1971), 29, 161;
9. Kazmi S. J. A., Mitchell A. G.: J. Pharm. Sci. (1971), 60, 1422;
10. Lucas J. E., McCarthy J.: Acta Pharm. Suecica (1970), 7, 149;
11. Parker S.: Soap. Parf. Cosm., 1973, april.;
12. Rosen W. E., Berke Ph. D.: J. Soc. Cosmet. Chem. (1973), 24, 663;
13. * * * Raport comun al Comitetului laboratoarelor și serviciilor oficiale de control al medicamentului și secției de farmacie industrială F.I.P. 1979, iunie.;
14. * * * Metode de laborator de uz curent. Vol. II. M.S. Academia de științe medicale, București, 1977;
15. * * * F. R. IX.;
16. * * * F. Hung. VI.

Sosit la redacție: 22 februarie 1982

Zamfira Csath-Stinzel, G. Horváth, L. Adám, A. Pop

**STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF CERTAIN PRESERVERS
IN EMULSIFIED SYSTEMS**

In preserving pharmaceutical emulsions we aimed at comparing the effectiveness of certain preservers of the groups of organic acids and nipa-esters both alone and in combinations. Thus, in a U/A type base emulsion with non-ionic emulsifiers we tested the preservers in usual concentrations in 10 variants. The results of the study on antimicrobial effects have demonstrated the effectiveness of organic acids alone as well as in their combinations, the latter representing a reasonable basis for complex antimicrobial and antimycotic protection of pharmaceutical and cosmetic emulsions.
