

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Ádám, doctor farmacist)
și Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină)
ale I.M.F. Tîrgu-Mureș

STUDIUL EFICACITĂȚII UNOR CONSERVANȚI PENTRU SOLUȚII APOASE DE UZ EXTERN

I. Formanek, L. Ádám, L. Domokos, Doina Bilca, Eva Miklósi Mózes

Problema contaminării microbiologice a preparatelor farmaceutice nesterile a făcut obiectul unor cercetări microbiologice datorită unor accidente terapeutice provocate de forme farmaceutice contaminate cu microorganisme patogene sau potențial patogene (3, 5, 12, 14).

Pe baza rezultatelor unor cercetări prezentate anterior (1, 7, 8), care indică oportunitatea utilizării conservanților în amestec, în continuare ne-am propus studiul activității antimicrobiene a unor sisteme bi- și tricomponente, în comparație cu cea a soluției conservante și a amestecului de Nipagin M — Nipasol (9+1).

Am studiat în special asocierea nipaesterilor cu acid sorbic, respectiv acid benzoic, amestecuri care au dat rezultate promițătoare la conservarea unor emulsii de tip U/A (8) și a unei soluții model care formează un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor (soluție de peptonă 1%).

Intrucît în literatura de specialitate rezultatele cercetării se referă mai ales la forme farmaceutice de uz intern (6, 9, 10, 13, 15, 16, 17), sau la unele forme farmaceutice de uz extern ca: unguente, emulsii, colire (2, 4, 7, 8) și mai puțin la soluții apoase de uz extern, în lucrarea de față am trecut în revistă rezultatele cercetărilor privind testarea conservanților la anumite extracte apoase din droguri vegetale pentru uz extern.

Material și metodă

În lucrarea de față am efectuat un studiu comparativ al eficacității unor conservanți în extractele apoase folosite pentru uz extern. În partea experimentală, pentru testarea conservanților am preparat următoarele extracte apoase (decocturi):

I. Extract apos de Lysimachia species 10% (antiseptic, antiflogistic, utilizat în stomatologie);

II. Extract apos de Lythrum salicaria 10% (astringent, antihemoragic, antibacterian);

III. Soluție odontalgică (antiseptic, dezodorant); (compoziție: Coryli folium 10,00 g, Salviae folium 10,00 g, Alchemillae folium 10,00 g, Lysimachia herba 10,00 g, Hippocastani folium 5,00 g, Juglandis folium 5,00 g); decoctul preparat din 2—3 linguri de amestec cu 250 ml de apă (11);

IV. Soluție odontalgică (compoziție: Agrimoniae herba 20,00 g, Salviae folium 15,00 g, Serpylli herba 10,00 g, Menthae piperitae herba 5,00 g); decoct preparat din 2—3 linguri de amestec cu 250 ml de apă (11).

Pentru testarea conservanților am preparat din cele patru extracte apoase o soluție de bază, în care s-au incorporat conservanții în concentrații uzuale în 8 combinații: 1. Acid sorbic + Nipagin M (0,1+0,1⁰/₀); 2. Acid sorbic + Nipazol (0,1+0,03⁰/₀); 3. Acid sorbic + Nipagin M + Nipazol (0,1+0,1+0,03⁰/₀); 4. Acid benzoic + Nipagin M (0,1+0,1⁰/₀); 5. Acid benzoic + Nipazol (0,1+0,03⁰/₀); 6. Acid benzoic + Nipagin M + Nipazol (0,1+0,1+0,03⁰/₀); 7. Solutio conservans (F. R. IX): Nipagin M + Nipazol (0,075+0,025⁰/₀); 8. Nipagin M + Nipazol (0,135+0,015) (F. R. IX).

S-a folosit metoda infectării artificiale cu suspensii de germeni în soluție izotonică de clorură de sodiu cu următoarele microorganisme: 1. Staphylococcus aureus ATCC 6538 (2,5 · 10⁵/ml); 2. Escherichia coli ATCC 25922 (2,5 · 10⁵/ml); 3. Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 (2,5 · 10⁵/ml); 4. Candida albicans (1,5 · 10⁴/ml).

La 24 ore, 7 zile și 14 zile s-au prelevat probe cu o ansă calibrată (0,02 ml) și s-au însămîntat pe medii de cultură solide (geloză simplă, respectiv Sabouraud). După o incubare de 20 ore (respectiv 72 ore la Candida albicans) s-au numărat coloniile formate.

Rezultate și discuții

Din rezultatul cercetărilor reiese că fiecare dintre cele 4 preparate farmaceutice au acțiune antibacteriană (fără aplicarea conservanților) asupra microorganismului Staphylococcus aureus. În celelalte cazuri preparatele farmaceutice n-au avut acest efect antibacterian și antifungic permițînd dezvoltarea microorganismelor.

Rezultatele obținute sînt prezentate într-un tabel sinoptic, în care sînt trecute numărul convențional de colonii determinate la 1 — 7 — 14 zile după însămîntare și „eficacitatea” în % a conservanților / eficacitate = (numărul total de colonii la martor — numărul total de colonii la probă) × 100 / numărul total de colonii la martor.

Din tabel se remarcă activitatea superioară a amestecurilor bicomponente cu compoziție Acid sorbic + Nipazol, respectiv Acid benzoic + Nipazol (la amestecul „2” eficacitate de 98,8⁰/₀, iar la „5” de 100,00⁰/₀). Dintre asocierile de trei componente în care ia parte și Nipagin M de asemenea s-au dovedit eficiente (la amestecul „3” eficacitate de 97,3⁰/₀, iar la „6” de 98,0⁰/₀). Dintre asocierile bicomponente cu nipaesteri în raport de 7,5 p Nipagin M și 2,5 p Nipazol s-au dovedit mai eficiente (eficacitate de 81,3⁰/₀) față de raportul 13,5+1,5 (eficacitate 69,2⁰/₀).

În concluzie se poate releva activitatea net superioară a conservan-

Tabelul nr. 1

Studiul eficacității unor conservanți pentru soluții apoase de uz extern

Nr. con-serv.	Zile	Numărul convențional de colonii 1—7—14 zile																Nr. total de col.	Efi-caci-tatea %	
		Staph. aur.				Esch. coli				Pseud. aer.				Candida a.						
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV			
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	7	94,2
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1		
2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	98,8
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	97,3
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	97,3
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100,0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	98,0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
7	1	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	1	0	3	0	0	24	81,3
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	1	1	0	0	0	0		
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	0	1	0	0	0	0	0		
8	1	0	0	0	0	2	0	1	0	4	4	0	0	1	1	0	0	0	40	69,2
	7	0	0	0	0	0	2	1	0	4	4	0	0	1	0	0	1	1		
	14	0	0	0	0	0	3	1	0	4	4	0	0	0	0	0	1	1		
M	1	0	0	0	0	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	1	4	4	131	
	7	0	0	0	0	4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	2	4	4		
	14	0	0	0	0	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	2	4	4		

Legendă: 0 = steril;
 1 = 1—10 colonii;
 2 = 11—100 colonii;
 3 = 101—1000 colonii;
 4 = nenumăr.
 M = martor

ților din grupa acizilor organici (Acid sorbic și Acid benzoic) în combinații bi- și tricomponente cu nipaesteri față de amestecurile bicomponente ale nipaesterilor.

Bibliografie

1. *Adám L., Szánthó Eva, Csegedi Iolanda, Csath-Stinzel Zamfira, Giurgiu M., Domokos L., Bilca Doina, Formanek I.*: Rev. med. (1982), 28, 172; 2. *Ban I., Suciu Gh., Ilea Laurenția, Bergner Eva, Făgărășan E.*: Practica farm. iunie (1977), 75; 3. *Boțeanu Silvia, Gheorghiu Elena*: Practica farm. noiembrie (1979), 13; 4. *Büchi J., Hansen J., Tammi-*

lehto A.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 602; 5. Bühlmann X. și colab.: Pharm. Acta Helv. (1971), 46, 321; 6. Cruceanu I.: Practica farm. iunie (1977), 55; 7. Csath-Stinzel Zamfira, Horváth G.: Rev. med. (1972), 18, 337; 8. Csath-Stinzel Zamfira, Horváth G., Ádám L., Pop A.: Rev. med. (1982), 28, 72; 9. Devleeschouwe M. și colab.: Pharm. Acta Helv. (1979), 54, 370; 10. Ecker V., Fischer E.: Chem. Abstr. (1970), 72, 93314 e; 11. Farkas I. J., Ajtay M.: Formulae magistralis, ed. III. (1982), I.M.F. Tîrgu-Mures; 12. Ionescu Stoian P., Baron Olga, Botesch Sanda: Farmacia (1970), 18, 71; 13. Leuk V., Schmidt B.: Arzneimittel Forsch. (1969), 19, 572; 14. Savopol E.: Practica farm. iunie (1979), 87; 15. Speiser P.: Pharm. Acta Helv. (1968), 43, 193; 16. Szánthó Eva, Pețeanu Emanuela, Horváth G.: Farmacia (1970), 9, 559; 17. Szánthó Eva și colab.: Rev. med. (1970), 16, 199 și Farmacia (1971), 19, 155.

Sosit la redacție: 26 aprilie 1984.

I. Formanek, L. Adám, L. Domokos, Doina Bîlcă, Eva Miklósi-Mózes

STUDY ON THE EFFICACY OF CERTAIN PRESERVATIVES FOR AQUEOUS SOLUTIONS FOR EXTERNAL USE

The authors have made a comparative study on the efficacy of certain preservatives in aqueous extracts of vegetal drugs for external use (aqueous extracts containing: *Lysimachiae herba*, *Salviae folium*, *Hippocastani folium*, *Juglandis folium* etc.).

They used the method of infection with suspensions of germs in isotonic solution of sodium chloride with the following micro-organisms: 1. *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ($2.5 \cdot 10^5$ /ml); 2. *Escherichia coli* ATCC 25922 ($2.5 \cdot 10^5$ /ml); 3. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ($2.5 \cdot 10^5$ /ml); 4. *Candida albicans* ($1.5 \cdot 10^4$ /ml).

It was possible to reveal the obviously superior activity of the preservatives of the group of organic acids (ascorbic acid, benzoic acid) in di- and tricomponent combinations with nipaesters in comparison with dicomponent mixtures of nipaesters.