

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. din Tîrgu-Mureș

PREPARATE ANTIMICROBIENE ȘI ANTIFUNGICE PENTRU UZ DERMATOLOGIC EXTERN

Adriana Popovici, Sanda Piros, Liliana Bojica

Nomenclatorul de medicamente prevede un număr redus de preparate antifungice (Saprosan, Buclosamid, Decaderm, Bromocet) și nu prevede preparate de uz topic conținând substanțe antiseptice (13, 14, 9). F. R. ediția IX (10) nu include nici un preparat de uz extern conținând antiseptice. F. Hung. VI (11) prevede un unguent cu hexaclorofen 1% inclus într-o bază emulsie U/A. F. Britanica (12) prevede o loțiune, cremă și două pulberi cu hexaclorofen. În literatura de specialitate (5) se propune utilizarea unei baze hidrosolubile conținând alcool polivinilic 20% în vehicul apos cu 20% propilenglicol pentru includerea esterilor metalici ai acidului p. hidroxibenzoic în concentrație de 0,01%. Mărgineanu și colab. (4) au studiat potențialul antifungic al unor dezinfecțanți anorganici, coloranți organici, extracte vegetale și dezinfecțanți organici, găsindu-se eficiente preparatele lichide cu extracte vegetale, asocieri simultane cu două substanțe active (stamicin-borax, clorură de zinc-stamicin) și lipsa de efect pronunțat al dezinfecțanților organici (furazolidona, tanin, decaderm etc.). S-a pus în evidență un efect fungistic prin utilizarea în baze cu polietilenglicoli, a uleiului volatil provenit din planta Achillea millefolium care este activ în concentrație de 0,01 ml corespunzând unui conținut de $2 \cdot 10^{-4}$ azulenă (1, 7).

În receptura magistrală se recomandă derivații mercuriali organici sub formă de mixturi, soluții apoase, hidroalcoolice și pulberi în care concentrația fenoseptului variază între 0,01 și 0,06% în funcție de forma farmaceutică (3, 6).

În lucrarea de față se face un studiu comparativ între diferite baze de unguent asociate cu diferite antiseptice, utilizate ca substanțe conservante, în vederea selecționării unui preparat sub formă de unguent cu efect antibacterian sau antifungic.

Material și metodă

S-au testat 3 tipuri de baze de unguent (tabelul nr. 1) corespunzând următoarelor tipuri: unguent emulsie A/U (I), unguent emulsie U/A (II)

Tabelul nr. 1
Compoziția bazelor de unguent utilizate pentru studiul
acțiunii antisepticelor

COMPONENTE	BAZE DE UNGUENT		
	I Unguent cetilic	II Unguent emulsie U/A	III Unguent cu P.E.G.
Acidum stearicum	—	15	—
Adeps lanae	6	—	—
Alcoholum cetylicum	2,4	—	5
Aqua destillata	40	45	—
Cera alba	—	3	—
Glycerorum	—	5	—
P.E.G. 4000	—	—	47,5
P.E.G. 400	—	—	47,5
Triethanolaminum	—	2	—
Vaselinum	51,6	30	—

și o bază hidrosolubilă (III). Primele două baze au fost hidratate între 40—45% iar baza a treia a rămas anhidră.

S-au încorporat următoarele substanțe active: esterul metilic al acidului p-hidroxibenzoic (BDH), în concentrație de 0,01% boratfenilmercuric (Soluție fenosept 2‰. Biofarm București), în concentrație de 0,05% și hexaclorofen (Merck) în concentrație 1%. Soluția de fenosept a fost concentrată și încorporată în baza de unguent sub formă de emulsie, nipaginul a fost dizolvat la cald și încorporat în bază tot sub formă emulsionată iar hexaclorofenul a fost inclus prin suspendare în cele 3 baze.

S-a urmărit prin metoda microbiologică efectul antimicrobian și antifungic. Pentru urmărirea efectului antimicrobian s-a utilizat ca microorganism: *Staphylococcus aureus* în concentrație de 3.10^8 germeni/ml etalat pe plăci Petri conținând geloză simplă. Pe mediul de cultură s-au aplicat cilindri de metal sterili cu diametrul de 7 mm în care s-au introdus unguentele iar cilindrii s-au etalat pe suprafața mediului.

Incubarea s-a făcut la 35°C timp de 24 ore după care s-au citit diametrele zonelor de inhibiție la câte 6 probe din fiecare preparat.

Acțiunea antifungică a fost urmărită, utilizând ca microorganism-test *Saccharomyces cerevisiae* adăugat în concentrație de $3 \cdot 10^8$ germeni/ml etalat pe plăci Petri conținând mediul Sabouraud, procedând în continuare identic ca mai sus.

Rezultatele privind diametrele zonelor de inhibiție, media valorilor și deviația standard ale celor 3 unguente conținând cei 3 antiseptici diferiți, sînt trecute în tabelele nr. 2 și 3 și fig. nr. 1 și nr. 2.

Tabelul nr. 2

Evidențierea efectului antimicrobian al unguentelor cu antiseptice

ANTISEPTICE	ZONE DE INHIBIȚIE (mm)								
	I			II			III		
	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ
Hexachlorophenum 1%	2,9		0,01	1,9		0,01	2,4		0,01
	2,8		0	1,9		0,01	2,3		0
	2,7		0,01	1,9		0,01	2,4		0,01
		2,8			1,8			2,3	
	2,9		0,01	1,8		0	2,4		0,01
	2,9		0,01	2,0		0,02	2,3		0
	3,0		0,03	1,8		0,01	2,1		0,03
Phenylum mercuri- boratum 0,05%	2,5		0	2,2		0,01	3,3		0,01
	2,4		0,01	2,1		0	3,2		0
		2,5			2,1			3,2	
	2,5		0	2,2		0,01	3,3		0,01
	2,5		0	2,2		0,01	3,4		0,03
	2,6		0,01	2,1		0	3,1		0,01
	2,50		0	2,2		0,01	3,3		0,01
Methylum hydroxi- benzoicum 0,01%	0			0			1,5		0,01
								1,4	
							1,4		0
							1,6		0,03
							1,3		0,01
							1,5		0,01

Legendă:

- I = Unguent cetilic
- II = Unguent emulsie U/A
- III = Unguent cu polietilenglicoli
- x = diametrul zonelor de inhibiție (cm)
- \bar{x} = media valorilor (cm)
- δ = deviația standard

Tabelul nr. 3

Evidențierea efectului antimicrobian al unguentelor cu antiseptice

ANTISEPTICE	ZONE DE INHIBIȚIE (mm)								
	I			II			III		
	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ
Hexachlorophenum 1%	0			1,4	0		2,4	0	
	0			1,3	0,01		2,4	0	
	0			1,4	0		2,4	0	
					1,4			2,4	
	0			1,4	0		2,3	0,01	
	0			1,5	0,01		2,5	0,01	
	0			1,5	0,01		2,4	0	
Phenylum mercuri- boratum 0,05%	3,2		0,01	2,7	0,01		3,5	0	
	3,1		0	2,7	0,01		3,6	0,01	
	3,0		0,01	2,6	0			3,5	
		3,1			2,6		3,4	0,01	
	3,2		0,01	2,5	0,01		3,5	0	
	3,2		0,01	2,7	0,01		3,5	0	
	3,3		0,03	2,6	0		3,6	0,01	
Methylum p-hidroxi- benzoicum 0,01%			0			0			0

Legendă:

- I = Unguent cetilic
 II = Unguent emulsie U/A
 III = Unguent cu polietilenglicoli
 x = diametrul zonelor de inhibiție (cm)
 \bar{x} = media valorilor (cm)
 δ = deviația standard

Discuția rezultatelor

Din tabelul nr. 2 și 3 și fig. 1—2 se observă că acțiunea maximă antimicrobiană se obține utilizând fenoseptul în concentrație de 0,05%, inclus în baza hidrosolubilă cu polietilenglicoli. În ordine descrescândă se situează: hexaclorofenul în concentrație de 1% care produce zona cea mai mare de inhibiție din unguentul cetilic-hidratat, iar nipaginul este lipsit de acțiune antimicrobiană în concentrația de 0,01%. Zona mică observată în cazul bazei III se datorește efectului propriu al bazei cu polietilenglicoli.

Fenoseptul produce o bună zonă de inhibiție și din unguentul cetilic,

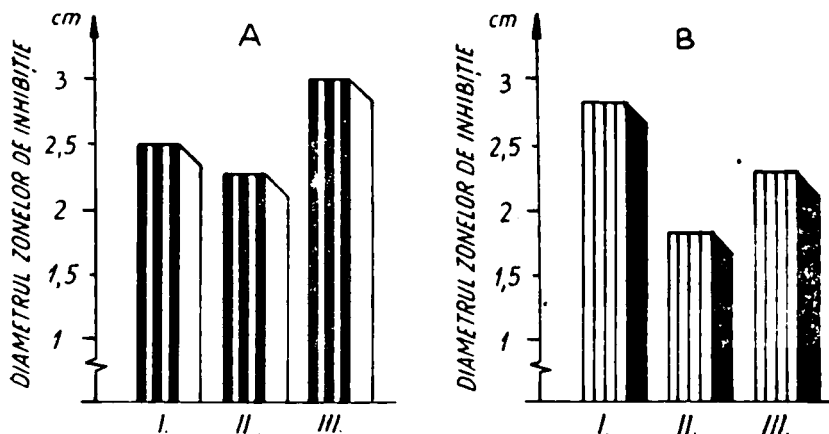


Fig. nr. 1: Acțiunea antimicrobiană a dermopreparatelor cu borat fenilmercuric 0,05% (A) și a dermopreparatelor cu hexaclorofen 1% (B).

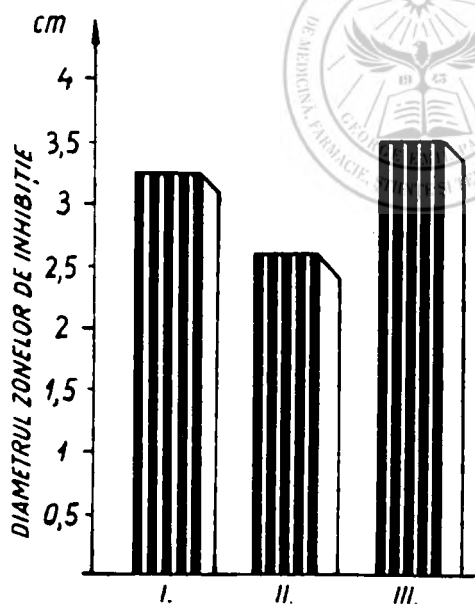


Fig. nr. 2: Acțiunea antifungică a dermopreparatelor cu borat fenilmercuric 0,05%.

dar se preferă utilizarea bazelor lavabile, ușor de aplicat și îndepărtat, motiv pentru care se recomandă baza III.

În ceea ce privește acțiunea antifungică, aceasta se manifestă mai pregnant la bazele cu fenosept în concentrație de 0,05%, atât din unguent cu polietilenglicolii cît și din unguentul cetilic. În ordine descrescîndă se situează hexaclorofenul inclus în baza III, în timp ce nipaginul este lipsit de efect antifungic indiferent de baza de unguent.

Literatura de specialitate semnaleză interacțiunea dintre (2, 8) derivații fenolici și polietilenglicolii așa încît unguentul cu hexaclorofen proaspăt, deși prezintă efect antifungic eficace din acest tip de bază, nu se recomandă includerea sa în baze cu polietilenglicolii.

Se propune pentru utilitate practică următorul preparat antimicrobian și antifungic:

Phenylmercuriboratum	0,05 g
Polyaethylenglycolum 4000	47,50 g
Polyaethylenglycolum 400	47,50 g
Alcoholum cetylicum	5,00 g

Preparatul este stabil, lavabil, util în tratamentul suprafețelor cutanate indiferent de localizare, profilactic și curativ.

Bibliografie

1. Buțiu O., Popovici A., Módy E.: Simpozionul' Internațional al studenților în medicină, București, 1973, 65; 2. Grecu I., Curea E.: Interacțiuni între substanțele macromoleculare și active. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978; 3. Longhin S., Dumitrescu A., Wolfshaut A.: Dermatologie infantilă. Ed. Medicală, București, 1979; 4. Mărgineanu C. și colab.: Farmacia (1980), 28, 1, 43; 5. Negoită Stela și colab.: Farmacia (1969), 18, 4, 215; 6. Popovici Adriana: Curs de dermatofarmacie și cosmetologie. Curs litografiat, I.M.F. Tîrgu-Mureș, 1977; 7. Popovici Adriana, Péter M., Csedó C.: Revista medicală (1970), 16, 3—4, 384; 8. Stănescu V.: Incompatibilități medicamentoase. Ed. Medicală, București, 1981; 9. *** Agendă medicală, Ed. Medicală, București, 1982; 10. *** Farmacopeea Română, ed. IX, Ed. Medicală, București, 1976; 11. *** Farmacopeea Hungarica, ed. VI, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970; 12. *** British Pharm. Codex, London, 1963; 13. *** Memorator de medicamente. CIMCCL, București, 1977; 14. *** Produse farmaceutice românești. Ed. Medicală, București, 1977.

Sosit la redacție: 1 februarie 1985.

Adriana Popovici, Sanda Piros, Liliana Bojică

ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL PREPARATIONS FOR EXTERNAL DERMATOLOGICAL USE

By microbiological methods, making use of the diffusimetric method in Petri dishes, the authors have studied the antimicrobial (*Staphylococcus aureus* as test micro-organism in concentration of $3 \cdot 10^8$ germs/ml) and antifungal potentials (*Saccharomyces cerevisiae* as test micro-organism in concentration of $3 \cdot 10^8$ germs/ml) of certain semisolid skin preparations, depending on the type of unguent base (emulsion unguent type W/O, type O/W and a base hydrosoluble with polyethyleneglycols) and of the nature of the active principle: 1% hexachlorophene, 0.05% phenylmercuric borate and 0.01% methyl ester of p-hydroxybenzoic acid.

It has been pointed out that the strongest antimicrobial and antifungal effect was obtained with unguent base hydrosoluble with polyethyleneglycols (PEG 4000 47.50 g, PEG 400 47.5 g and cetyl alcohol 5 g) in which 0.05% phenylmercuric borate was included.