

Gyógyszerészet 16. 174—177. 1972.

A FORMULAE NORMALES-BEN SZEREPLŐ NÉHÁNY KÉSZÍTMÉNY BAKTERIOLÓGIAI STABILITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

ÓRSY ATTILA

A szerző a FoNo-ban szereplő és egyedi előírat szerint készült néhány gyógyszeres oldat eltartás során mutatott mikrobiológiai stabilitását vizsgálta. A 0,03 százalék propil- és 0,07% metil-p-oxibenzoáttal tartósított Sol bromida, Sol coffobromida és a Sol kalii jodati stabilitását mikrobiológiai szempontból megfelelőnek találta, készletben tartásukat megengedhetőnek tartja. Nem kielégítő viszont a vizsgált gyermekgyógyászati készítmények csíraszegénysége; ennek oka részben a Sirupus simplex konzerválásának megoldatlansága.

*

Az utóbbi évek gyógyszer-tár-higiéniai vizsgálatai [1, 2, 5] hebizonyították, hogy a gyógyszer-tárak légtere, a munkaeszközök, az expediálóedények mikroorganizmusokkal az orvosi rendelőket megközelítő mértékben szennyezettek. A magisztrális gyógyszerek baktériumokkal való szennyeződésére a technológiai műveletek során tág lehetőség nyílik, s azt teljesen megakadályozni a munkahigiéniai körülmények és a gyógyszerkészítés higiénijának javításával sem lehet. Egyre inkább terjed tehát azoknak a gyógyszerkészítményeknek a konzerválása, amelyekben a mikroorganizmusok szaporodásának feltételei adóttak. A gyógyszerkészítményekben elszaporodó mikrobák ugyanis a gyógyszer-molekula bomlását, ennek következtében a terápiás hatás csökkenését, módosulását okozhatják, sőt esetleg toxikus anyagok is keletkezhetnek. Folyékony gyógyszerformák esetében a fermentáció eredményeként bekövetkező üledékképződés, a lebegő gombatelemek káros pszichés hatást okozhatnak.

Az mikroorganizmusok szaporodása szempontjából egyes gyógyszerek oldatai különlegesen kedvező közeget jelenthetnek. Küttel 1966-ban a Gyógyszerészet hársábjain [3] Meyer és Synek nyomán arról számolt be, hogy az amidazofen, az antipin, a koffein-nátr.-benzoát, a káliumjodid, a foszforsavas kodein, a sósavas efedrin, a cukortartalmú oldatok és a főzetek-forrázatok esetében különösen gyors az eredetileg jelen volt csírák szaporodása. Böhm, Cserenyei, Hartyáni, Kovács és Labanc [4] a FoNo IV-ben szereplő, fél évig készletben tartható Sol kalii jodati és a Sol bromida 2 hét, a Sol coffobromida 4 hét utáni növekvő mikrobás szennyeződésről számoltak be. A szerzők a felsorolt készítmények nipsészterrel való konzerválására tettek javaslatot. A FoNo V. az előbbi oldatokat rendeléskor készíttette, majd az OGYI T. 1/1968. számú határozata 0,1% nipsészter-kombinációval (0,03% propil- és 0,07% metil-p-oxibenzoáttal) való tartósításukat rendelte el a készítményekre vonatkozó egyéb előírások változtatlanul hagyása mellett.

Munkám során azt vizsgáltam, hogy a Sol bromidában és a Sol kalii jodatiban — melyek csupán szerzetlen sókat tartalmaznak viszonylag nagy koncentrációban —, továbbá a Sol coffobromidában 0,5% nátr.-benzoát-tartalom mellett mennyiben találják meg a mikroorganizmusok életfeltételeiket, mennyiben indokolt a fokozott gon-

dosság, amelyben ezeket a készítményeket részé-
sítjük.

Összehasonlítás céljából megvizsgáltam néhány, a gyermekgyógyászatban gyakran használatos nitrogéntartalmú szerves vegyület: az amidazofen, a sósavas papaverin és a sevenal nátr. Sir. simplex-szel és Sir. cacaoval ízesített oldataiban a természetes mikrobaszennyezettség alakulását. Ezeket az oldatokat rendeléskor készíttük ugyan, viszont köztudottan kedvező körülményeket biztosítanak a készítményt szennyező mikrobák életbenmaradásához, szaporodásához. A gyermekgyógyszerek mikrobiológiai stabilitása fokozott figyelmet követel, mivel a csecsemők érzékenyebbek az enterális fertőzésekkel szemben, mint más korosztályok [6]. A Ph. Hg. VI. a Sir. simplexet nem konzerváltatja, mivel a magas cukortartalom a mikrobiológiai stabilitást részben biztosítja. Az expediáló hig cukoroldatok viszont már jó szén- és energiaforrást jelentenek a mikroorganizmusok számára [8].

Kísérletes rész

Vizsgálataim során a természetes szennyeződés alakulását tanulmányoztam a következő, részben tartósítószer nélkül, részben tartósított készítményekben, három párhuzamos számlálással.

Mixt. solvens, Sol amidazopheni pro inf.; Sol bromida; Sol coffobromida; Sol kalii jodati.

1. Rp.	Papeverini hydrochl.	0,10 g
	Phenobarb. natr.	0,30 g
	Gummi arab.	0,30 g
	Aquae dest.	100,00 g
2. Rp.	Papaverini hydrochl.	0,10 g
	Phenobarb. natr.	0,30 g
	Gummi arab.	0,30 g
	Sir. simpl. Ph. Hg. V.	20,00 g
	Aquae dest. ad.	100,00 g
3. Rp.	Papaverini hydrochl.	0,10 g
	Phenobarb. natr.	0,30 g
	Gummi arab.	0,30 g
	Sir. simpl. Ph. Hg. VI.	20,00 g
	Aquae dest. ad.	100,00 g

A mesterséges szennyeződés változását monoinfekcióval vizsgáltam a Sol coffobromidában és a Sol kalii jodatiban. A tesztként használt mikroorganizmusok szilárd táptalajon nőtt telepeit 120 °C-on 20 percig sterilizett izotóniás konyhasó-oldatban szuszpendáltam (spórák esetében glicerines eldörzsöléssel). Izotóniás konyhasóoldattal készült 10-es léptékű hígítások segítségével meghatároztam az egyes szuszpenziók titerét. Ezzel párhuzamosan azonos mennyiségű szuszpenzióval szennyeztem a vizsgált készítményeket, és ugyancsak 10-es léptékű hígításokkal meghatároztam a kezdeti csíraszámot telep/ml értékben, ami egy-

Természetes mikrobiológiai szennyeződés konzerválószer nélküli oldatokban
(Telep/ml értékek)

I. táblázat

	Készítéskor	24	48	7	14	21	28	35
		óra múlva		nap múlva				
a)	$1,6 \times 10^2$	$1,1-10^2$	$1,8 \times 10^2$	$3,2 \times 10^3$	$1,5 \times 10^3$	$2,2 \times 10^5$	$1,2 \times 10^3$	—
b)	2×10^2	3	0	4	0	22	3	2
c)	$2,3 \times 10^2$	73	8	$1,6 \times 10^2$	15	16	62	$1,2 \times 10^3$

a) — *Sol. bromida*; b) — *Sol. coffobromida*; c) — *Sol. kalii iodati*

A természetes mikrobiológiai szennyeződés változása konzervált oldatokban
(Telep/ml értékek)

II. táblázat

	Felhasznált dest. víz	Gyógyszeroldat	24	48	7	14	21	28	35
			óra múlva		nap múlva				
a)	$2,7 \times 10^3$	87	2	2	3	15	0	1	—
b)	$1,3 \times 10^4$	$2,4 \times 10^2$	3	2	0	2	3	1	2
c)	$2,6 \times 10^3$	$1,6 \times 10^2$	2	0	0	5	1	0	4

a) — *Sol. bromida*; b) — *Sol. coffobromida*; c) — *Sol. kalii iodati*

ben a titer kontrolljaként szolgált és fordítva. Teszt-mikroorganizmusként a környezetből izolált *Staph. albust*, *E. colit*, *Aspergillus glauc.*-spórát és aerob bacillus-spórát használtam. A 0,03% propil- és 0,07% metil-*p*-oxibenzoáttal tartósított oldatokban csak az aerob bacillus-spórával modelleztem.

A felhasznált táptalaj pepton-agar, Endo- és Sabouraud-féle agar volt. A vizsgált oldatokból, illetve azok növekvő hígításaiból 1 ml-t oltottam 15 ml, 45 °C hőmérsékletű táptalajba, majd homogenizálás után lemezt öntöttem. A lemezeket 32 °C-on, 24 órán át, majd szobahőmérsékleten ugyancsak 24 órán át; gombákra szobahőn 1 héten inkubáltam.

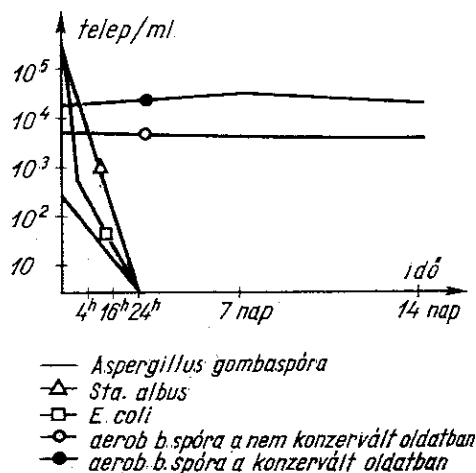
A vizsgált oldatokat csak a kioltások alkalmával nyitottam fel. Az oldatok eltartása szobahőmérsékleten történt. Az eltartás során jelentkező mikrobaszennyezettség alakulását táblázatokban foglaltam össze. A feltüntetett értékek a megfigyelt 3–3 készítmény szennyezettségének (telep/ml) számtani középértékei.

A konzerválószerrel nem tartalmazó *Sol. bromida* (I. táblázat) a 7 naptól kezdve mutatott növekedő szennyeződést és ezzel párhuzamosan fokozódó poros üledékképződést. A vizsgált 3 készítményt minden kioltáskor telepküllem alapján azonosnak ítélt mikroorganizmus szennyezte. A *Sol. coffobromida*-ban 5 hét múlva sem észleltem fokozódó mikrobás szennyezettséget; üledék alig, vagy egyáltalán nem képződött. A *Sol. kalii iodati* 1 mintájában (feltehetően a kupak rosszul zárt, a készítmény szellőzött) változó minőségű és nagyságrendű zavarosodás jelentkezett. Az első héten penészek szennyezték a készítményt, amelyek később már nem voltak kitenyészthetők, majd az 5. héten zömmel *B. subtilis* volt a szennyező baktérium. Az oldatokban üledékképződést nem tapasztaltam; ugyanakkor mind a három paralelben a 4. héttől kezdve

lebegő, flokkulált képződményt figyeltem meg. A tenyésztési kísérlet Sabouraud-féle agaron negatív volt.

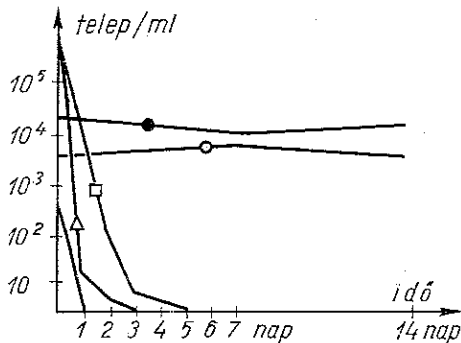
A tartósított készítmények (II. táblázat) a nem konzerváltakhoz hasonlóan viszonylag nagy kezdeti mikrobaszennyezettséget mutattak; ennek oka a készítésükhöz felhasznált desztillált víz szennyezettségében keresendő. A konzervált és nem konzervált készítmények telep/ml értékeit összehasonlítva, a tartósítás eredményeként a mikrobaszennyezettség szignifikáns csökkenése a *Sol. bromida*-ban tapasztalható.

A mesterségesen szennyezett — előzőleg sterilizált — *Sol. coffobromida*-ból és a *Sol. kalii iodati*-ból a beoltott 10^5 nagyságrendű *Staph. albus*-



I. ábra. Mesterséges kontamináció *Sol. kalii iodati*-ban

E. coli- és *Aspergillus glaucus*-szennyezés rövid idő múlva nem volt kitenyészthető (I., 2. ábra). A bacillusspóra-titer, amint az várható is volt, a tartósított és nem tartósított oldatokban egyaránt stagnált. A *Sol. bromidat* mesterségesen nem szennyeztem, mivel már a természetes kontamináció magas értéket mutatott.



2. ábra Mesterséges kontamináció *Sol. coffobromidában*

A vizsgált 3 készítmény közül a káliumbromid-oldatban tapasztaltam mikrobiológiai szempontból nagyfokú instabilitást. A *Sol. coffobromida* és a *Sol. kalii jodati* az általam megfigyelt 3 paralelben, az eltartás során és mesterségesen szennyezve nem bizonyult a mikroorganizmusok számára

kedvező közegnek. Természetesen a választott tesztek nem reprezentálhatnak mindenféle mikroorganizmust. A készítmények a felhasználás során fokozottabb mértékben szennyeződnek, mint az eltartás folyamán. Tartósítva mindhárom készítmény megfelelő mikrobiológiai stabilitást mutat.

Más problémát jelent az oldatokban tapasztalható propil-*p*-oxibenzoát-kiválás. Ezért rendeléskor készítésük nem látszik feltétlenül szükségesnek. Kétheti készletben tartásuk a gyakorló gyógyszerész számára nagy könnyebbséget jelentene.

Az összehasonlítás céljából vizsgált, sziruppal ízesített készítmények mikroorganizmus-szennyezettségét illetően a következőket tapasztaltam (III. és IV. táblázat). A *Mixt. solvens* esetében — amelynek vizsgálata a *Sol. amidazopheni pro. infantéval* való összehasonlítást szolgálta — a *Sir. liquiritiae*ban levő konzerválószer mennyisége a készítmény csúrszegénységét még nem biztosítja; az utólagos, 1% *Sol. conservansszal* való tartósítás, melyet a *FoNo V.* elő is ír, szükséges. A *Sol. amidazopheni pro. inf.* is csak az 1% *Sol. conservansszal* utólag tartósítva mutat kellő stabilitást. Különösen fontosnak látszik a *Sir. cacaoval* ízesített gyógyszerek mikrobiológiai stabilitásának biztosítása. A per os bevételre szánt, anorganikumokat tartalmazó folyékony gyógyszerformák esetében rendkívül kérdéses az elszaporodó szaprofita mikroorganizmusok szerepe gastrointestinalis

III táblázat

Természetes mikrobiológiai szennyeződés *Mixt. solvensben* és *Sol. amidazopheni pro. inf.*-ban
(Telep/ml inkubáció: 37 °C-on 24h, majd szobahőmérsékleten 24h)

Készítmény	Készítéskor	24	2	3	4	5	7
		óra múlva	nap múlva				
1	a)	54	$6,1 \times 10^2$	$3,8 \times 10^3$	—	—	$2,8 \times 10^4$
	b)	23	28	0	—	—	0
2	a)	63	18	$2,8 \times 10^2$	$3,1 \times 10^3$	—	$2,4 \times 10^4$
	b)	14	0	0	3	6	0

1. a) *Mixt. solvens* konzerválószer nélkül
b) *Mixt. solvens FoNo V.*
2. a) *Sol. amidazopheni pro. inf. FoNo V.*
b) *Sol. amidazopheni pro. inf. 1% Sol. conservansszal* tartósítva.

IV táblázat

Természetes mikrobiológiai szennyeződés papaverin- és szevénáltartalmú szirupos készítményekben
(Telep/ml értékek)

	Készítéskor	24	2	4	5
		óra múlva	nap múlva		
1 Rp.	$3,8 \times 10^2$	$8,9 \times 10^2$	$1,6 \times 10^3$	$3,2 \times 10^3$	$1,2 \times 10^4$
2 Rp.	$3,1 \times 10^2$	—	—	$2,7 \times 10^3$	$8,6 \times 10^3$
3 Rp.	$5,3 \times 10^2$	$2,1 \times 10^3$	$6,2 \times 10^3$	$3,4 \times 10^4$	$1,7 \times 10^5$

(Receptösszetétel l. a szövegben).

fertőzések kiváltásában, hiszen számuk elenyésző a bakteriológiai szempontból megfelelő táplálékkal felvett szaprofiták mennyiségéhez képest is [9]. A Sir: cacao esetén viszont azzal a konkrét lehetőséggel kell számolnunk, hogy a benne elszaporodó penészgombák zsírsavakat tesznek szabaddá, amelyek gastro-intestinalis panaszokat kiváltó hatása jól ismert [7].

A IV. táblázat a természetes kontamináció változását mutatja 5 napos eltartás során papaverin- és szevenáltartalmú szirupos oldatokban. A táblázatban szereplő értékek azt bizonyítják, hogy ezekben a készítményekben a mikrobás szennyezettség növekedése rendkívül gyors. A konzervált, sziruppal ízesített oldat sem mutat kellő mikrobiológiai stabilitást, bár a csíraszám jelentősen csökken. A rendeléskor való készíttéssel tehát ez esetben alig tettünk valamit a készítmény csíraszegénysége érdekében. A konzerválás jelentőségét a fenti készítmény esetében fokozza az, hogy általában „Szükség esetén 1 kávéskanállal” rendelik, így a gyógyszert sok esetben addig tárolják és használják, míg felszínét összefüggő penészgombatelep nem borítja.

Munkámmal szerettem volna felhívni a figyelmet arra az ellentmondásra, hogy míg a Sol. coffobromida és a Sol. kalii iodati mikrobiológiai stabilitását kétszeresen biztosítani igyekszünk (rendeléskor készíttjük, tartósítjuk), ugyanakkor a gyermekgyógyszereinkben a viszonylag nagyfokú szennyeződést is megtűrjük. A FoNo-ban nem szereplő, egyedi vényre készülő gyermekgyógyszerek csíraszegénysége is az eddigieknél nagyobb figyelmet érdemel.

IRODALOM

1. Szerémi K.: Gyógyszerészet 10, 135 (1966). —
2. Fischer Gy., Fodré Zs., Égertz P., Taskovits L.: Gyógyszerészet 12, 413 (1968). —
3. Küttel D.: Gyógyszerészet 10, 330 (1966). —
4. Labancz K., F. Cserenyey E., L. Hartváni K., H. Kovács, E., A. Böhm M.: Gyógyszerészet 9, 102 (1965). —
5. Fischer Gy., Fodré Zs., Heim L., Szüny J.: Gyógyszerészet 1, 13 (1970). —
6. Id. Issekutz B., Waltner K.: Gyógyszerészet és gyógyítás III, 28, 78 Medicina, Budapest (1960). —
7. Bakács T., Jeney E.: A Higiéne tankönyve 557

(Hajdú-Bihar megyei Tanács Gyógyszertári Központja, 16/65-ös gyógyszertár, Nagyléta)

Érkezett: 1971. IV. 23

4-HYDROXI-BENZOESAVÉSZTEREK FIZIKAI-KÉMIAI SAJÁTSÁGAI ÉS BAKTÉRIUMÓLÓ HATÁSUK

Büchi, J., Hansen, J., Tammléhto, A.: Pharm. Acta Helv. 46, 10—11, 60—62 (1971)

Az első rész általános szempontokkal foglalkozik. Tárgyalja a gyógyszerkészítmények szennyeződésének lehetőségeit, a konzerválás módszereit. Ismerteti továbbá a legmegfelelőbb konzerválószereket, valamint a különböző gyógyszerkönyvek előírásait és követelményeit ezekre vonatkozóan. A speciális rész összefoglalja a fenol- és hidroxibenzoesavészter-származékok kémiai szerkezetét és mikrobiológiai hatását.

Medicina, Budapest (1960). — 8. Kédvessy Gy.: Gyógyszer-technológia 205 Medicina, Budapest (1965). — 9. Jeney—Váczl: Alkalmazott bakteriológia és elméleti alapjai Medicina, Budapest (1966)

A. Ё р ш и : Изучение бактериологической устойчивости некоторых препаратов включенных в Formulae Normales

Автор изучал микробиологическую устойчивость некоторых лекарственных растворов включенных в Formulae Normales или приготовленных по индивидуальным рецептам при хранении. Растворы йодида, кофобромида и йодистого калия стабилизированных 0,03%-ным раствором пропил-п-оксибензоата и 0,07%-ным раствором метил-п-оксибензоата оказались удовлетворительными с точки зрения микробиологической устойчивости. Автор считает что указанные препараты можно хранить готовыми. Неудовлетворительным считает однако бедность исследованных педиатрических препаратов в зародышах, причина которой частично состоит в нерешенности проблемы консервирования просто о сиропа.

A. Ö r s y : Investigation of the microbiological stability of several preparations of the Formulae Normales

Solutio bromida, Solutio coffobromida and Solutio kalii iodati of the Formulae Normales (Hungarian National Formulary) containing 0.03 per cent of propyl- and 0.07 per cent of methyl-p-oxybenzoate were found satisfactory with respect to microbiological stability. Their storage for more prolonged periods is permissible according to the authors opinion. However the microbial contamination of several pediatric preparations, containing more or less sugar, was found rather high. This indicates to the unsatisfactory preservation of the simple sugar sirup being an ingredient of all preparations having been found contaminated.

A. Ö r s y : Untersuchung der bakteriologischen Stabilität einiger in der Formulae Normales aufgenommenen Präparate

Die mikrobiologische Stabilität der mit 0,03% Propyl und mit 0,07% Methyl-p-oxybenzoat konservierten Lösungen, wie Sol. bromida, Sol. coffobromida und Sol. kalii iodati wurde aus mikrobiologischem Schauptunkt den Vordrungen entsprechend und ihre Lagerung als zulässig beurteilt. Ungenügend wurde dagegen die mikrobiologische Reinheit einzelnen untersuchten pädiatrischen Medikamente gefunden. Die Ursache der Kontamination wurde dadurch erklärt, dass die Konservierung des einfachen Zuckersyrups, der in allen beanstandeten Präparaten vorhanden ist, nicht verlässlich gelöst ist.

A kísérletes második részben jobb vízóldékonyságú és hatásosabb 4-hidroxi-benzoesavészterek (4-HBE) előállítására szerepel. 4-HB-alkil-, hidroxialkil- és oxialkil-észtereket állítottak elő. Ezen homológoknak megvizsgálták a fizikai-kémiai tulajdonságát, a kémiai reakcióképességét és antimikrobás hatását, továbbá az említett sajátságok közötti összefüggést. A vízóldékonyság, megoszlási koefficiens, felületaktivitás és fehérjémegkötő képesség közt összefüggést állapítottak meg. A hidroxil- és oxo-csoportok elsősorban az elszappanosítóhatóságot befolyásolják, továbbá növelik a vízóldékonyságot, de ugyanakkor csökken antimikrobás hatásuk (010).

Dr. Szepesy Angéla