

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.032:615.28:636.087.8

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТАБІЛІЗАТОРІВ І МЕТОДІВ АМПУЛЮВАННЯ НА ЯКІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ

В.О.Шевченко, Д.В.Рибачук, І.В.Шевченко

Національний фармацевтичний університет

Вивчено вплив стабілізаторів і методів ампулювання на якість ін'єкційного препарату на основі сульфаметоксазолу і триметоприму. Дані дослідження використані для вибору раціонального складу і розробки технології одержання нового ін'єкційного препарату антимікробної дії в ампулах по 5 мл.

Комбінація препаратів сульфаметоксазолу і триметоприму у співвідношенні 1:5 успішно застосовується протягом 30 років. Це класичний приклад синергічного сполучення сульфаніламідів і діамінопіримідину. Комбінація зазначених речовин, кожна з яких виявляє бактеріостатичну дію, забезпечує бактерицидну активність у відношенні грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі стійких до сульфаніламідів.

Бактерицидний ефект пояснюється подвійною блокуючою дією на метаболізм бактерій. Сульфаметоксазол порушує біосинтез кислоти дигідрофолієвої, а триметоприм блокує наступну стадію метаболізму — відновлення кислоти дигідрофолієвої до необхідної для розвитку мікроорганізмів кислоти тетрагідрофолієвої. Внаслідок цього розширюється спектр дії препарату, знижується частота розвитку стійкості мікроорганізмів до препарату. Варто також відзначити, що швидкість елімінації обох компонентів приблизно однакова. У клінічній практиці наведена комбінація використовується в терапії бактеріальних і деяких протозойних інфекцій, ефективна також для лікування значної групи бактеріальних інфекцій різної локалізації, частіше при легких і середньотяжких формах захворювання, при тяжких інфекціях вводиться парентерально [1].

На території України зареєстровано 39 препаратів вищевказаної комбінації під різними торговими назвами, в основному у вигляді таблеток і суспензій для перорального застосування. І тільки "Бісептол 480" Варшавського фармацевтичного заводу "Польфа" — у формі розчину для парентерального введення [4].

Таким чином, розробка розчину для ін'єкцій на основі сульфаметоксазолу і триметоприму є актуальною.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження був розчин для ін'єкцій, що містить сульфаметоксазол і триметоприм в ампулах по 5 мл. Сульфаметоксазол і триметоприм за своєю хімічною структурою є речовинами, які у водних розчинах легко піддаються процесам гідролізу та окиснення [11]. При дослідженні стабільності ін'єкційної лікарської форми, отриманої на основі вищезазначених субстанцій, використовувалися допоміжні речовини, через їх фізико-хімічні властивості, які відповідають вимогам НТД [3].

Як стабілізатори ми використовували натрію сульфід і метабісульфід, натрію едетат, інертні гази. Критеріями стабільності ін'єкційного розчину були прозорість, зміна забарвлення, рН розчину і кількісний вміст діючих речовин у розчинах, отриманих шляхом розчинення субстанцій у раніше обраній системі модуляторів [3, 9].

Результати та їх обговорення

На процеси деструкції лікарських речовин у розчинах впливають різні фактори: присутність кисню повітря в розчині та у повітряному просторі ампули; присутність іонів важких металів, що каталізують процеси окиснення. Джерелом попадання іонів важких металів у розчин можуть бути їх домішки у вихідній сировині і матеріалах, устаткування, яке контактує з розчином на стадіях технологічного процесу [8].

У своїх дослідженнях як речовини, що перешкоджають окисненню діючих речовин у розчині, використовували натрію сульфід і метабісульфід, які не зупиняють ланцюговий процес окиснення, але знижують швидкість розгалуження ланцюгів, сповільнюючи окисні реакції. Вищевказані антиоксиданти широко використовуються у концентрації 0,05–0,15% [2, 5, 6, 7, 8].

Нами було проведено дослідження з визначення оптимальних концентрацій натрію сульфідів і метабісульфідів у розчині діючих речовин сульфаметоксазолу і триметоприму (табл. 1).

Експериментальні дані табл. 1 свідчать, що збільшення концентрації антиоксидантів до 0,01% зменшує інтенсивність забарвлення розчину, перешкоджає утворенню осаду в ампулах, зміні рН

Таблиця 1

Визначення оптимальних концентрацій стабілізаторів в ін'єкційному розчині в процесі зберігання (12 міс.)

Вміст стабілізатора, г/мл	Прозорість розчину	Кольоровість розчину	рН	Вміст діючих речовин, г/мл	
				сульфаметоксазол	триметоприм
0,0004	Осад	Жовтий	9,33	0,065	0,0141
0,0005	Осад	Жовтий	9,40	0,068	0,0148
0,0008	Прозорий	Жовтий	9,84	0,075	0,0150
0,0010	Прозорий	Безбарвний	9,96	0,079	0,0161
0,0012	Прозорий	Безбарвний	10,12	0,081	0,0162
0,0015	Прозорий	Безбарвний	10,15	0,080	0,0162
0,0016	Прозорий	Безбарвний	10,19	0,081	0,0160

і кількісного вмісту діючих речовин. При концентраціях від 0,10 до 0,16% значних змін у критеріях якості розчину не спостерігається, тому оптимальною можна вважати концентрацію натрію сульфату або метабісульфату 0,10%.

Для запобігання каталізуючого впливу іонів важких металів, що знаходяться у вихідній сировині, та їх значного збільшення при виготовленні препарату в промислових умовах як стабілізатор був використаний натрію едетат, механізм стабілізуючої дії якого заснований на переведенні катіонів важких металів у комплексні практично недисоційовані сполуки, запобігаючи тим самим їх впливу на субстанції [8, 10].

При вивченні модельних сумішей, які містять натрію едетат у кількості від 0,05 до 0,15%, установлено, що оптимальною є концентрація 0,10%. При вмісті натрію едетату в розчині до 0,10% у процесі зберігання спостерігається зміна забарвлення розчину (табл. 2).

Одним з факторів, що сприяє окиснюванню сульфаметоксазолу, є присутність кисню повітря, який знаходиться у розчині та повітряному просторі ампули.

З метою виключення негативного впливу кисню були проведені дослідження по заміні повітряної фази над розчином на інертні гази, які здійснюють газовий захист розчину сульфаметоксазолу.

Ми дослідили можливість використання з цією метою запаювання ампул у струмі азоту, що не впливає на значення рН розчину. Використання діоксиду вуглецю для газового захисту препарату є недоцільним через можливе зниження рН розчину та, як наслідок, можливість утворення осаду в ампулі.

Тому ми вивчили вплив технологічних прийомів ампулювання на стабільність отриманого ін'єкційного розчину. З цією метою було виготовлено чотири серії розчину препарату: 1. без стабілізаторів у повітряному середовищі; 2. без стабілізаторів у середовищі азоту; 3. зі стабілізаторами в повітряному середовищі; 4. зі стабілізаторами в середовищі азоту. Результати представлені в табл. 3.

Експериментальні дані свідчать, що при ампулюванні розчину в середовищі азоту в присутності стабілізаторів розчин залишається стабільним протягом 12 міс. (термін спостереження), однак можливе ампулювання розчину без застосування азоту, що дозволить значно знизити матеріальні і трудові витрати.

Ін'єкційна лікарська форма на основі сульфаметоксазолу і триметоприму є складною системою, що складається з двох діючих речовин, співрозчинника, солюбілізаторів і антиоксидантів, тому температурний і часовий режими приготування є важливими для її стабільного існування.

Ми дослідили кілька режимів одержання розчину та залежність розчинення субстанцій від

Таблиця 2

Вивчення оптимальних концентрацій натрію едетату на стабільність ін'єкційного розчину в процесі зберігання (12 міс.)

Вміст натрію едетату, г/мл	Прозорість	Кольоровість розчину	рН	Вміст діючих речовин, г/мл	
				сульфаметоксазол	триметоприм
0,0005	Прозорий	Жовтий	9,85	0,078	0,0158
0,0008	Прозорий	Жовтий	9,79	0,079	0,0160
0,0010	Прозорий	Безбарвний	9,90	0,082	0,0162
0,0012	Прозорий	Безбарвний	9,91	0,080	0,0164
0,0015	Прозорий	Безбарвний	9,92	0,083	0,0159

Таблиця 3

Вивчення впливу методів ампулювання на стабільність ін'єкційного розчину на основі сульфаметоксазолу і триметоприму

Показник	Час зберігання, міс.				
	вихідний	3	6	9	12
Прозорість: Серія 1 Серія 2 Серія 3 Серія 4	Прозорий Прозорий Прозорий Прозорий	Осад Прозорий Прозорий Прозорий	Осад Прозорий Прозорий Прозорий	Осад Осад Прозорий Прозорий	Осад Осад Прозорий Прозорий
Кольоровість: Серія 1 Серія 2 Серія 3 Серія 4	Безбарвний Безбарвний Безбарвний Безбарвний	Жовтий Безбарвний Безбарвний Безбарвний	Жовтий Жовтий Безбарвний Безбарвний	Жовтий Жовтий Безбарвний Безбарвний	Жовтий Жовтий Безбарвний Безбарвний
pH розчину: Серія 1 Серія 2 Серія 3 Серія 4	10,05 10,05 10,05 10,05	9,73 9,86 10,02 10,05	9,48 9,55 10,02 10,04	9,12 9,48 10,01 10,03	8,96 9,37 10,00 10,03
Кількісний вміст сульфаметоксазолу, г/мл: Серія 1 Серія 2 Серія 3 Серія 4	0,082 0,081 0,082 0,081	0,073 0,080 0,081 0,081	0,069 0,077 0,080 0,081	0,065 0,073 0,079 0,080	0,058 0,069 0,079 0,080
Кількісний вміст триметоприму, г/мл: Серія 1 Серія 2 Серія 3 Серія 4	0,0161 0,0160 0,0161 0,0162	0,0152 0,0158 0,0161 0,0162	0,0150 0,0159 0,0160 0,0161	0,0147 0,0150 0,0160 0,0161	0,0145 0,0149 0,0159 0,0160

часу, температури та швидкості обертів мішалки. Результати досліджень представлені в табл. 4.

Як видно з табл. 4, оптимальним технологічним режимом приготування ін'єкційного розчину є температура розчинення $(65 \pm 5)^\circ\text{C}$, час перемішування від 10-15 хв при інтенсивності перемішування від 150 c^{-1} .

Обраний технологічний режим приготування ін'єкційної лікарської форми забезпечує стабільність лікарської форми у процесі зберігання (термін спостереження).

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження з вибору стабілізаторів. Визначено, що стабілізуючий ефект спостерігається при використанні натрію сульфіту або метабісульфіту і натрію едетату в концентрації 0,10%.

2. Вивчено вплив умов виготовлення комбінованого розчину сульфаметоксазолу з триметопримом. Встановлено, що ампулювання в середовищі азоту значно підвищує його стійкість при збереженні за звичайних умов.

Таблиця 4

Залежність розчинності субстанцій від швидкості обертів мішалки, температури та часу розчинення

Температура, $^\circ\text{C}$	Швидкість обертів мішалки							
	50 c^{-1}		100 c^{-1}		150 c^{-1}		200 c^{-1}	
	Час, хв	Розчинність	Час, хв	Розчинність	Час, хв	Розчинність	Час, хв	Розчинність
20	40	Осад	40	Осад	40	Осад	40	Осад
40	40	Осад	40	Осад	40	Осад	40	Осад
50	40	Розчин	30	Розчин	20	Розчин	15	Розчин
60	25	Розчин	15	Розчин	15	Розчин	10	Розчин
70	20	Розчин	15	Розчин	10	Розчин	7	Розчин
80	18	Розчин	10	Розчин	7	Розчин	5	Розчин
90	10	Розчин	5	Розчин	5	Розчин	5	Розчин

ЛІТЕРАТУРА

1. Верткин М. // Ремедиум. — 2000. — №12. — С. 84-85.
2. Губанова Л.Б. // Деп. в ВИНТИ 05.09.01. №1929-В01 (Пятигор. гос. фарм. акад.). — Пятигорск, 2001. — 11 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Компендиум 2003: Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2003. — 1200 с.
5. Пат. 6316453, США, МПК⁷ А 01N 43/54. — Опубл. 13.11.01.
6. Пат. 11639026, ЄВП, МПК⁷ А 61 К 31/436. — Опубл. 19.12.01.
7. Пат. 1238677, ЄВП, МПК⁷ А 61 К 47/18. — Опубл. 11.09.02.
8. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского и Ф.А.Конева. — Т. 2. — Х.: РІРЕГ, 2000. — 784 с.
9. *British Pharmacopoeia*. — 2001. — Vol. 2. — 2639 p.
10. Patil R.K., Dhuley D.G. // *J. Ind. Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 63, №6. — P. 535-537.
11. Waterman K. C., Adami R. C., Alsante K. M. et al. // *J. Pharm. Dev. and Technol.* — 2002. — Vol. 7, №2. — P. 113-146.

УДК 615.032:615.28:636.087.8

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ И МЕТОДОВ АМПУЛИРОВАНИЯ НА КАЧЕСТВО КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

В.А.Шевченко, Д.В.Рыбачук, И.В.Шевченко

Изучено влияние стабилизаторов и методов ампулирования на качество инъекционного препарата на основе сульфаметоксазола и триметоприма. Данные исследования использованы для выбора рационального состава и разработки технологии получения нового инъекционного препарата противомикробного действия в ампулах по 5 мл.

UDC 615.032:615.28:636.087.8

STUDY OF STABILIZERS INFLUENCE AND METHODS OF AMPULATION ON QUALITY OF COMBINED INJECTION DRUG WITH ANTIMICROBIAL EFFECT

V.A.Shevchenko, D.V.Rybachuk, I.V.Shevchenko

Influence of stabilisers and method of ampulation on quality of a new combined injection drug based on sulfametoksazol and trimethoprim have been studied. Results of investigation have been used for choice of composition and development of technology of the injection drug with antimicrobial effect 5 ml ampules.

Довідник “ВФ”

Вийшов з друку навчальний посібник

Анатомія і основи фізіології людини з елементами патології:

Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. та мед.-біол. навч. закл. / Л.О.Цибульник.

За ред. Т.С.Прокопенко. —

Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2005. — 528 с.

В посібнику викладені основи анатомії і фізіології людини з елементами порушень фізіологічних функцій, обумовлених впливом зовнішнього та змінами внутрішнього середовища організму. Наприкінці кожного розділу подані питання для самоконтролю.

Для студентів вищих фармацевтичних та медико-біологічних навчальних закладів I-II рівнів акредитації.