

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШЕВЧЕНКО В'ЯЧЕСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 615.28.9:615.456].012

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
НА ОСНОВІ СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛУ ТА ТРИМЕТОПРИМУ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків - 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент

РИБАЧУК ДМИТРО ВАСИЛЬОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри заводської технології ліків

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів” (м. Харків), завідувач лабораторією
таблетованих лікарських засобів

доктор фармацевтичних наук, професор
КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЙВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка МОЗ України (м. Київ),
завідувачка кафедри технології ліків та клінічної фармації

Провідна установа: Запорізький державний медичний університет
(м. Запоріжжя), кафедра технологія ліків

Захист відбудеться “18” травня 2007 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01. при Національному фармацевтичному університеті (61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “14” квітня 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор біологічних наук, професор

Л.М. Малоштан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології було і залишається однією з найважливіших проблем практичної медицини. У ряді антибактеріальних препаратів, які використовуються в медичній практиці для лікування інфекцій, особливо важливе місце приділяється комбінованому антибактеріальному лікарському засобу, що складається із сульфаметоксазолу та триметоприму. Перевагою такого сполучення є збільшення бактеріостатичної і бактерицидної дії порівняно з ефектом окремих компонентів, що обумовлено їх синергізмом при спільному застосуванні.

Особливе місце в сучасній характеристиці закордонних аналогів займає питання про його парентеральне застосування для лікування таких важких гнійно-септичних захворювань, як перитоніт, сепсис, ендокардит, менінгіт, пневмонії, важкі кишкові інфекції. Останнім часом інтерес до препарату не тільки не зменшився, а й зріс у зв'язку з його високою те-

рапевтичною ефективністю при пневмонії, викликану *Pneumocystis carinii*, у хворих на СНІД. При лікуванні інфекційних захворювань, коли існує необхідність швидкого досягнення терапевтичної концентрації діючих речовин у крові, а також при неможливості прийняття лікарського засобу орально, рекомендується парентеральний шлях введення. Закордонні аналоги парентерального розчину на основі сульфаметоксазолу та триметоприму мають високі значення рН середовища (до 11,5), що створює певні труднощі при зберіганні препарату в ампулах і при парентеральному його застосуванні.

Асортимент зареєстрованих в Україні препаратів, що включають комбінацію сульфаметоксазолу і триметоприму, в основному представлений у вигляді оральних лікарських форм. В Україні і країнах СНД комбінація сульфаметоксазолу з триметопримом випускається тільки у вигляді таблеток, а виробництво ін'єкційних лікарських форм відсутнє.

В аспекті викладеного, проблема створення вітчизняного комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування на основі сульфаметоксазолу і триметоприму для лікування важких інфекційних захворювань є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету ("Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв'язку "структура-дія", створення нових лікарських препаратів", № державної реєстрації 0198U007011) та проблемної комісії "Фармація" МОЗ України.

Мета і задачі дослідження. Метою наших досліджень стала розробка науково обгрунтованого складу, технології та методів контролю ін'єкційного вітчизняного комбінованого препарату на основі сульфаметоксазолу та триметоприму, який має високу біодоступність, стійкість та стабільність при зберіганні.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані про сучасний стан номенклатури лікарських засобів антибактеріальної дії, можливість одержання розчинів нерозчинних у воді лікарських речовин, похідних сульфаніламідів і діамінопіримідинів, а також вплив технологічних факторів на розробку парентеральних лікарських форм;
- вивчити розчинність і поведінку діючих речовин сульфаметоксазолу та триметоприму в розчинах;
- провести комплексні фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження діючих та допоміжних речовин з метою вибору та обгрунтування оптимального складу лікарського засобу;
- розробити та обгрунтувати технологію ін'єкційного розчину в ампулах комбінації сульфаметоксазолу з триметопримом;
- вивчити стійкість ін'єкційних розчинів у процесі виробництва і зберігання;
- провести дослідження із встановлення основних показників якості розробленого лікарського засобу, обгрунтувати умови зберігання та термін придатності, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарський препарат;
- розробити технологічний регламент на виробництво лікарського засобу та провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

Об'єкти дослідження. Основні діючі речовини (сульфаметоксазол та триметоприм), співрозчинник (пропіленгліколь), допоміжні речовини (сорбітол, натрію метабісульфіт, натрію едетат); лікарська форма у вигляді ін'єкційного розчину в ампулах по 5 мл.

Предмет дослідження. Розробка науково обгрунтованого складу та технології лікарської форми у вигляді комбінованого ін'єкційного розчину на основі сульфаметоксазолу та

триметоприму в ампулах, що дозволить розширити номенклатуру препаратів цієї фармакологічної групи. Дослідження фармако-технологічних властивостей розробленого складу та розробка методик контролю якості препарату.

Методи дослідження. Фармакопейні технологічні, фізичні, фізико-хімічні та мікробіологічні методи дослідження. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень вперше в Україні науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію одержання вітчизняного комбінованого ін'єкційного препарату в ампулах на основі сульфаметоксазолу та триметоприму для лікування бактеріальних інфекцій.

Вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого лікарського засобу для парентерального застосування.

Розроблений склад дозволив знизити рН розчину порівняно з референтним препаратом.

Запропоновані методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту основних і допоміжних речовин та супровідних домішок, що увійшли до проекту аналітичної документації, яка регламентує якість, умови зберігання та термін придатності. Досліджено вплив допоміжних речовин на стабільність лікарської форми.

Доклінічними дослідженнями доведено, що розроблений лікарський засіб має більш виражену (у 2 рази за бактеріостатичним та бактерицидним ефектами) антимікробну дію порівняно з референтним препаратом стосовно деяких штамів мікроорганізмів.

За одержаними результатами проведених досліджень отримано патент України № 76665.

Практичне значення одержаних результатів. Створено вітчизняну технологію виробництва ін'єкційного препарату на основі практично нерозчинних у воді речовин сульфаметоксазолу і триметоприму, яку випробувано в умовах виробництва Дослідного заводу "ДП" ДНЦЛЗ" (м. Харків, 2006 р.).

Розроблено проект АНД на ін'єкційний розчин в ампулах по 5 мл та технологічний регламент.

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри технології ліків Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри технології ліків Одеського державного медичного університету, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Проведено пошук і аналіз джерел літератури з сучасного стану номенклатури препаратів антимікробної дії, розчинності, стабільності і механізмів деструкції похідних сульфаніламідів і діамінопіримідинів у розчинах, впливу фізичних і технологічних факторів на стабільність лікарського засобу для ін'єкцій, використання ряду допоміжних речовин для створення та стабілізації розчинних форм сульфаметоксазолу та триметоприму.

Проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих та допоміжних речовин. Теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені склад та технологія одержання комбінованого ін'єкційного розчину на основі сульфаметоксазолу та триметоприму в ампулах по 5 мл. Технологія одержання лікарського засобу випробувана у про-

мисловому виробництві.

Розроблено методики контролю якості ін'єкційного розчину, що ввійшли до проекту АНД та технологічний регламент на виробництво препарату.

За участю автора проведені доклінічні дослідження, включаючи антимікробну активність та гостру токсичність препарату.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармако-економіка лікарських засобів та біологічно-активних добавок” (Тернопіль, 2004), на Всеукраїнському науково-практичному семінарі “Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії” (Харків, 2004), на II Міжнародному медико-фармацевтичному Конгресі “Ліки та Життя” (Київ, 2005), на VI Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005), на науково-практичній конференції “Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи” (Харків, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації одержано 1 патент, опубліковано 9 робіт, у тому числі 4 статті у фахових виданнях і 5 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 187 джерел, серед яких 72 іноземних та додатків. Роботу ілюстровано 42 таблицями та 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу ін'єкційного лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу і триметоприму

Розробка складу і технології виробництва ін'єкційного лікарського засобу на основі комбінації сульфаметоксазолу і триметоприму вітчизняного виробництва проведена з врахуванням літературних даних про стійкість похідних сульфаніламідів і діамінопіримідинів у водних розчинах і результатів досліджень хімічних і технологічних властивостей субстанцій, які відносяться до цих груп сполук.

При розробці ін'єкційної лікарської форми на основі даної комбінації, насамперед, було вивчено розчинність лікарських речовин у воді та інших неводних розчинниках, а також вплив різних факторів на їх стабільність у розчинах.

Сульфаметоксазол являє собою кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді. Його розчинність у воді складає 0,0016 г/л, у спирті етиловому - 2,52 г/л, у пропіленгліколі - 22,8 г/л, що створює значні труднощі при одержанні його парентеральних лікарських форм у вигляді розчинів у необхідній терапевтичній концентрації 80 г/л.

Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції сульфаметоксазолу показало, що вона може піддаватися деструктивним змінам під впливом лужності середовища та кисню повітря.

Крім того, сульфаметоксазол, як похідне сульфаніламідів, має амфотерні властивості. Основні властивості він виявляє за рахунок наявності в його молекулі ароматичної аміногрупи. Кислотні властивості обумовлені присутністю рухливого атома водню в сульфаніламідній групі. Так, сульфаметоксазол може існувати в двох таутомерних формах: в амідній (I) і імідній (II), представлених на рис. 1.

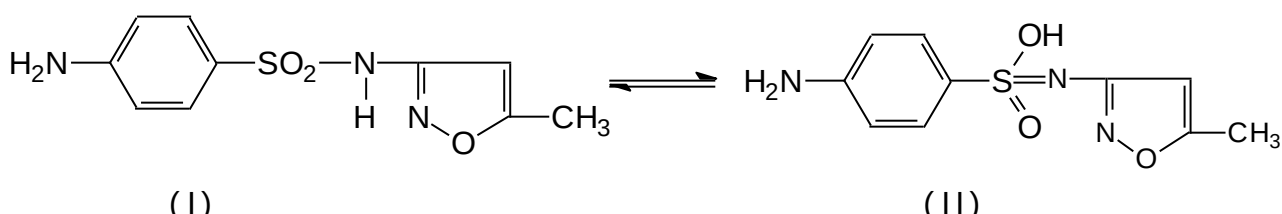


Рис. 1. Таутомерні форми сульфаметоксазолу: I – амідна, II – імідна.

Як видно з рис. 1, у імідній формі сульфаметоксазолу є вільний гідроксил, атом водню якого може заміщатися на метал з утворенням солеподібних сполук. Реакція солеутворення проходить при додаванні лугів до водних розчинів сульфаметоксазолу. Ця властивість сульфаміламідів використовувалася нами для одержання розчинної у воді натрієвої солі сульфаметоксазолу з визначеною розрахунковою кількістю натрію гідроксиду. На основі передбачуваної реакції нейтралізації і з врахуванням стехіометричних коефіцієнтів розрахована кількість натрію гідроксиду, яка необхідна для одержання натрієвої солі сульфаметоксазолу. Схема передбачуваної реакції представлена на рис. 2.

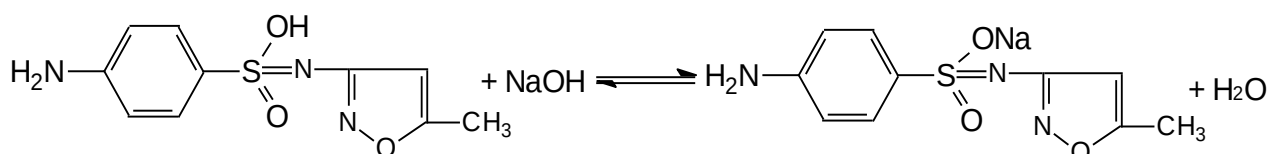


Рис. 2. Рівняння реакції одержання натрієвої солі сульфаметоксазолу.

З рівняння видно, що сульфаметоксазол вступає в реакцію з натрію гідроксидом у еквімолекулярних кількостях. Це дозволило розрахувати кількість натрію гідроксиду для утворення натрієвої солі сульфаметоксазолу за наступною формулою:

$$C_{\text{NaOH}} = C_S \times M_{\text{NaOH}} / M_S,$$

де: C_{NaOH} - концентрація натрію гідроксиду, г/л;
 C_S - концентрація сульфаметоксазолу, г/л;
 M_S - молекулярна маса сульфаметоксазолу;
 M_{NaOH} - молекулярна маса натрію гідроксиду.

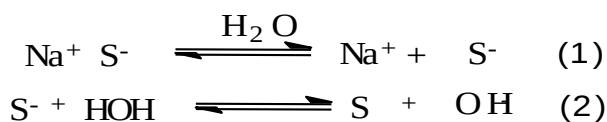
$$C_{\text{NaOH}} = 80 \times 40 / 255,3 = 12,53 \text{ г/л}$$

Таким чином, для одержання натрієвої солі сульфаметоксазолу необхідно 12,53 г натрію гідроксиду на 1 л розчину.

Метою наших подальших досліджень стало вивчення механізму поведінки натрієвої солі сульфаметоксазолу у водних розчинах, а також вплив різних факторів на її стабільність.

Натрієва сіль сульфаметоксазолу у водних розчинах існує у вигляді іонізованої форми сульфаметоксазолу, що має негативний заряд (S^-) і іонів Na^+ .

Вона піддається гідролізу, схема якого представлена на рис. 3, з утворенням недисо-



ційованого сульфаметоксазолу (S), що виявляє низьку розчинність у воді.

Рис. 3. Рівняння гідролізу натрієвої солі сульфаметоксазолу.

Рівняння 1 і 2 описують рівноважні реакції, тому для запобігання гідролізу аніона S^- до S , у розчин необхідно ввести надлишкову кількість OH^- , що дозволить зрушити рівновагу рівняння 2 вліво і зменшити утворення нерозчинного S . Розчинність натрієвої солі S буде визначати співвідношення Na^+ і аніона S^- , тобто існуючу між ними рівновагу.

Експериментально був визначений показник константи іонізації кислотної групи сульфаметоксазолу pK_a методом спектрофотометрії при довжині хвилі 266 нм. Розраховували показник константи іонізації за формулою:

$$pK_a = pH + \lg [(A_1 - A_0)/(A_0 - A_2)],$$

- де: A_1 - оптична густина сульфаметоксазолу в 0,1 М розчині натрію гідроксиду;
 A_0 - оптична густина сульфаметоксазолу у фосфатних буферних розчинах із рН від 7,0 до 9,0;
 A_2 - оптична густина сульфаметоксазолу в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої.

Знайдене середнє значення pK_a кислотної групи сульфаметоксазолу склало $6,31 \pm 0,04$.

Отриманий результат використовували для розрахунку ступеня дисоціації натрієвої солі сульфаметоксазолу (**б**) в розчині при критичних значеннях рН середовища від 13,0 до 6,0 за наступною формулою:

$$b (\%) = 100 / (1 + 10^{pK_a - pH})$$

Як показали розрахунки, максимальне значення ступеня дисоціації натрієвої солі сульфаметоксазолу склало 100% при рН 11,0, що вказує на повну її дисоціацію при цьому значенні рН середовища.

Оскільки розчинність натрієвої солі сульфаметоксазолу у воді в значній мірі перевищує розчинність сульфаметоксазолу, її стабільність у водних розчинах залежить тільки від присутності недисоційованої (нерозчинної) форми сульфаметоксазолу.

Нами була розрахована молярна концентрація недисоційованої форми сульфаметоксазолу в розчині при різних значеннях рН за наступною формулою:

$$[HA] = C_0 \times [1 - (b/100)],$$

- де: $[HA]$ - рівноважна концентрація недисоційованого сульфаметоксазолу;
 C_0 - вихідна концентрація сульфаметоксазолу в терапевтичній концентрації 80 г/л, дорівнює 0,3134;
б - ступінь дисоціації натрієвої солі сульфаметоксазолу.

Технологічні межі рН середовища й оптимальні концентрації натрію гідроксиду, які необхідні для одержання натрієвої солі сульфаметоксазолу в розчині і при яких концентрація нерозчинної форми сульфаметоксазолу є мінімальною, були визначені в результаті аналізу модельних сумішей сульфаметоксазолу і натрію гідроксиду і розрахунків вмісту нерозчинної форми сульфаметоксазолу в розчині (табл.1).

Таблиця 1

**Вибір оптимальних концентрацій натрію гідроксиду
для одержання натрієвої солі сульфаметоксазолу в
терапевтичній концентрації 80 г/л**

Кількість натрію гідроксиду в розчині		рН розчину	Ступінь дисоціації (б), %	[HA]		Прозорість	Кольоровість
г/л	моль/л			моль/л	г/л		
9,5	0,2375	6,0	32,88	0,2103	53,69925	Осад	Безбарвний
9,9	0,2475	6,5	60,77	0,1229	31,38711	Осад	Безбарвний
10,3	0,2575	7,0	83,04	0,0531	13,56441	Осад	Безбарвний
10,8	0,2700	7,5	93,94	0,0190	4,85196	Осад	Безбарвний

11,0	0,2750	8,0	98,00	0,0063	1,60071	Осад	Безбарвний
11,6	0,2900	8,5	99,36	0,0020	0,51321	Осад	Безбарвний
11,9	0,2975	9,0	99,80	0,0006	0,16301	Осад	Безбарвний
12,1	0,3025	9,5	99,94	0,0002	0,05162	Осад	Безбарвний
12,3	0,3075	10,0	99,98	0,0001	0,01633	Осад	Безбарвний
12,5	0,3125	10,5	99,99	0,0000	0,00516	Осад	Безбарвний
13,0	0,3250	11,0	100,0	0,0000	0,00163	Прозорий	Безбарвний
13,2	0,3300	11,5	100,0	0,0000	0,00052	Прозорий	Жовтий
13,4	0,3350	12,0	100,0	0,0000	0,00016	Прозорий	Жовтий
13,8	0,3450	12,5	100,0	0,0000	0,00005	Прозорий	Жовтий
14,0	0,3500	13,0	100,0	0,0000	0,00002	Прозорий	Жовтий

З даних табл. 1 видно, що розрахована нами теоретично, відповідно до реакції солеутворення, кількість натрію гідроксиду 12,53 г/л недостатня для запобігання утворенню недисоційованої форми сульфаметоксазолу. Тому в розчин необхідно ввести надлишкову кількість натрію гідроксиду в кількості 13,0-14,0 г/л. При цьому рН розчину знаходиться в межах від 11,0 до 13,0, а концентрація недисоційованої (нерозчинної) форми сульфаметоксазолу при зазначених значеннях рН є мінімальною.

Додавання натрію гідроксиду в концентраціях, що створюють рН розчину нижче за 11,0 приводить до одержання непрозорих розчинів через високий вміст нерозчинної форми сульфаметоксазолу, а при збільшенні концентрації натрію гідроксиду до рН середовища вище за 11,5, розчини набувають жовтого кольору через руйнування сульфаметоксазолу в сильно лужному середовищі.

При вивченні розчинності триметоприму встановлено, що його розчинність складає: у воді - 0,0009 г/л, у спирті етиловому - 0,4 г/л, у пропіленгліколі – 35,6 г/л, у гліцерині – 2,5 г/л.

Одним з найбільш розповсюджених розчинників для приготування ін'єкційних розчинів є вода для ін'єкцій. Однак через слабку розчинність триметоприму, вона не може бути використана як єдиний розчинник. Тому була вивчена можливість використання неводних і змішаних розчинників (спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину та ін.).

Виходячи з отриманих даних розчинності, кількість пропіленгліколю, яка необхідна для розчинення терапевтичної концентрації триметоприму 16 г/л, складає близько 45%. Отримані результати підтверджені експериментально шляхом приготування розчину триметоприму в системах розчинників, близьких до розрахункового, і представлені в табл. 2.

Таблиця 2

**Вплив співвідношення розчинників на одержання розчину
триметоприму у терапевтичній концентрації 16 г/л**

Співвідношення розчинників: вода – пропіленгліколь	Прозорість	Кольоровість
65:35	Осад	Безбарвний
60:40	Осад	Безбарвний
55:45	Прозорий	Безбарвний
50:50	Прозорий	Безбарвний
45:55	Прозорий	Безбарвний

З представлених даних видно, що оптимальною системою розчинників для триметоприму є вода - пропіленгліколь у співвідношенні 55:45. Використання розчинників в інших співвідношеннях приводило до порушення рівноваги в системі. Так, використання пропіленгліколю менше за 45% дозволяло одержати прозорі розчини при температурі 60 °С, але при охолодженні з'являвся осад. Збільшення вмісту пропіленгліколю вище за 50% є небажаним через можливе виникнення побічних явищ при парентеральному введенні препарату через негативний вплив на кров.

Таким чином, обрана система розчинників для одержання розчину триметоприму суміш вода - пропіленгліколь у співвідношенні 55:45 є найбільш оптимальною. Крім того, додавання у водний розчин натрієвої солі сульфаметоксазолу неводних розчинників зменшує гідроліз його натрієвої солі та сприяє розчиненню неіонізованої форми сульфаметоксазолу.

Крім того, за результатами проведеного термогравіметричного аналізу діючих речовин сульфаметоксазолу та триметоприму встановлено, що термічні ефекти зразків мають подібний характер. Це свідчить про відсутність хімічної взаємодії між компонентами в лікарській формі.

Отриманий ін'єкційний розчин комбінації сульфаметоксазолу і триметоприму не був стабільним при зберіганні (менше 12 міс) в ампулах різних марок скла, що випускаються в Україні та інших країнах, через високе значення рН розчину. При зберіганні розчину в ампулах, виготовлених зі скла марки УСП-1 (Україна), НС-1, НС-3 (Росія) і І гідролітичного класу (SCOTT GLASS) продовж 12 міс зберігання кількісний вміст сульфаметоксазолу і триметоприму незначно знижується, але знаходиться в межах норми. Однак в ампулах утворюється осад у вигляді кристалів і спостерігається тенденція до збільшення рН розчину, забарвлення розчину набуває жовтого кольору.

Для запобігання негативного впливу скла ампул на стабільність розчину і збільшення терміну зберігання розчину в ампулах були проведені дослідження зі зниження рН розчину. З цією метою використовували сорбітол у кількості 3%, який є багатоатомним спиртом та має кислотні властивості і знижує рН розчину, запобігаючи руйнуванню поверхневого шару скла ампул і руйнування діючих речовин у сильно лужному середовищі (рис. 4).



Рис. 4. Залежність рН розчину від кількісного вмісту сорбітолу.

Експериментальні дані свідчать, що введення сорбітолу у кількості 3% дозволяє знизити рН розчину до 8,5-9,5. Стабілізуючий вплив сорбітолу на ін'єкційний розчин в ампулах в процесі зберігання представлений в табл. 3.

Таблиця 3

Вплив якості скла ампул на стабільність ін'єкційного розчину в присутності сорбітолу в кількості 3% у процесі зберігання

Час зберігання, міс.	Показники	Марки скла ампул			
		УСП-1	НС-3	НС-1	I гідролітичний клас
Початкове	Прозорість	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
	Кольоровість	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний
	pH розчину	9,01	9,01	9,01	9,01
6 міс.	Прозорість	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
	Кольоровість	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний
	pH розчину	9,05	9,06	9,25	9,06
12 міс.	Прозорість	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
	Кольоровість	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний
	pH розчину	9,15	9,18	9,45	9,19

Данні табл. 3 свідчать, що ін'єкційний розчин комбінації сульфаметоксазолу і триметоприму за наявності сорбітолу в кількості 3 % стабільний протягом 12 міс зберігання при кімнатній температурі в ампулах усіх вивчених марок скла. Крім того, введення в розчин сорбітолу дозволило знизити pH до 8,5-9,5 у порівнянні з референтним препаратом, який має pH розчину 9,5-11,0.

У наших дослідженнях для запобігання окислення сульфаметоксазолу в розчині ми використовували натрію метабісульфіт, що в закритій системі швидко зв'язується з киснем, і небезпека окисного руйнування сульфаметоксазолу зникає. Отриманні нами експериментальні дані (табл. 4) свідчать, що при збільшенні концентрації антиоксиданту до 0,1% при зберіганні розчину в ампулах протягом 20 міс зменшується інтенсивність забарвлення та не спостерігається збільшення супровідних домішок у розчині. При збільшенні кількості антиоксиданту від 0,10 до 0,16% значних змін у критеріях якості розчину не спостерігається. Тому оптимальною можна вважати концентрацію натрію метабісульфіту 0,10%.

Таблиця 4

Визначення оптимальних концентрацій стабілізатора натрію метабісульфіту в ін'єкційному розчині в процесі зберігання (20 міс)

Стабілізатори, %	Прозорість розчину	Кольоровість розчину	pH	Супровідні домішки, %		Вміст діючих речовин у розчині, г/мл	
				сульфанілової кислоти / сульфаніламиду	триметоприму	сульфаметоксазол	триметоприм
0,04	Прозорий	Жовтий	8,70	0,4/0,7	0,2	0,081	0,0161
0,05	Прозорий	Жовтий	8,72	0,3/0,6	0,2	0,080	0,0160
0,08	Прозорий	Жовтий	8,71	0,3/0,5	0,2	0,081	0,0161
0,10	Прозорий	Безбарвний	8,70	0,1/0,2	0,2	0,080	0,0161
0,12	Прозорий	Безбарвний	8,71	0,1/0,2	0,2	0,081	0,0162
0,15	Прозорий	Безбарвний	8,72	0,1/0,2	0,2	0,080	0,0162

0,16	Прозорий	Безбарвний	8,71	0,1/0,2	0,2	0,081	0,0160
------	----------	------------	------	---------	-----	-------	--------

- Примітка:
1. Вміст домішок кислоти сульфанілової не більш за 0,3 % і сульфаніламіду не більш за 0,5 % у препараті;
 2. Вміст домішок розкладання триметоприму в препараті не більш за 0,5 %;
 3. Вміст в 1 мл препарату: сульфаметоксазолу - від 0,076 г до 0,084 г, триметоприму - від 0,0152 г до 0,0168 г.

Для запобігання каталізуючого впливу іонів важких металів, що знаходяться у вихідній сировині, і їх значного збільшення при масштабуванні препарату в промислових умовах, нами в якості стабілізатора використовувався непрямий антиоксидант натрію едетат. При вивченні модельних сумішей з вмістом натрію едетату у кількості від 0,05 до 0,15% встановлено, що оптимальною є концентрація натрію едетату 0,10%. При вмісті натрію едетату в розчині менше 0,10% у процесі зберігання спостерігається зміна забарвлення розчину при зберіганні протягом 24 міс (табл. 5).

Таблиця 5

Визначення оптимальних концентрацій стабілізатора натрію едетату в ін'єкційному розчині у процесі зберігання (24 міс)

Кількість натрію едетату, %	Прозорість	Кольоровість	рН	Кількісний вміст, г/мл	
				Сульфаметоксазол	Триметоприм
0,05	Прозорий	Жовтий	9,15	0,078	0,0158
0,08	Прозорий	Жовтий	9,19	0,079	0,0160
0,10	Прозорий	Безбарвний	9,10	0,082	0,0162
0,12	Прозорий	Безбарвний	9,11	0,080	0,0164
0,15	Прозорий	Безбарвний	9,12	0,083	0,0159

Результати, отримані в ході проведення науково-дослідних робіт, дозволили запропонувати наступний склад лікарського засобу:

Речовини:	моль/л	%
Сульфаметоксазол	0,314	8,0
Триметоприм	0,055	1,6
Натрію гідроксид	0,325	1,30
Пропіленгліколь	5,913	45,0
Натрію метабісульфіт	0,005	0,1
Натрію едетат	0,003	0,1
Сорбітол	0,055	3,0
Води для ін'єкцій		до 100%

Розробка технології одержання комбінованого лікарського засобу та дослідження його стабільності

Відповідно до проведених нами досліджень для підтримки стійкої рівноваги в розчині комбінації сульфаметоксазолу і триметоприму оптимальними є межі рН 8,5-9,5. Це було підтверджено експериментальними даними, отриманими при спостереженні за зразками роз-

чину протягом двох років зберігання при нормальних умовах в ампулах, виготовлених з різних марок скла.

Розроблена комбінація сульфаметоксазолу і триметоприму у вигляді розчину для ін'єкцій є складною системою, що складається з діючих речовин, співрозчинника, стабілізатора та антиоксидантів. Тому для одержання стабільного розчину досить важливим є порядок введення компонентів у розчин, температурний режим приготування ін'єкційної лікарської форми.

Виходячи з вищевикладеного, нами запропонований наступний порядок введення компонентів у розчин. Спочатку здійснюють реакцію утворення натрієвої солі сульфаметоксазолу. Процес здійснюють у такий спосіб: у воду для ін'єкцій при температурі 60–70 °C завантажують розраховані кількості сульфаметоксазолу і натрію гідроксиду, розчин перемішують до повного розчинення сульфаметоксазолу протягом 10-15 хв. Потім у розчин вводять пропіленгліколь і триметоприм. Після повного розчинення субстанцій завантажують сорбітол, натрію метабісульфіт і натрію едетат. Розчин перемішують протягом 10-15 хв і доводять його об'єм до необхідного водою для ін'єкцій.

Метою наших подальших досліджень стало вивчення сумісності ін'єкційного розчину з матеріалом фільтра і вибір оптимальних умов фільтрації, що забезпечують необхідне його очищення від механічних включень. При проведенні цих досліджень контролювалися показники якості розчинів після контакту з фільтруючими матеріалами із капрону, нейлону, етерів целюлози. Отримані результати представлені в табл. 6.

Таблиця 6

**Вплив фільтруючих матеріалів на показники якості
розчину сульфаметоксазолу з триметопримом**

Показник	Термін спостереження, доба	Фільтруючий матеріал		
		капрон	нейлон 66	етерів целюлози
рН	1	9,05	9,05	9,05
	2	9,06	9,05	9,05
	3	9,05	9,04	9,06
Прозорість	1	прозорий	прозорий	прозорий
	2	прозорий	прозорий	прозорий
	3	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше еталону Y ₅ , BY ₅ , GY ₅)	1	відповідає	відповідає	відповідає
	2	відповідає	відповідає	відповідає
	3	відповідає	відповідає	відповідає
Відшаровані частки фільтра	1	відсутні	відсутні	відсутні
	2	відсутні	відсутні	відсутні
	3	відсутні	відсутні	відсутні
Супровідні домішки	1	відповідає	відповідає	відповідає
	2	відповідає	відповідає	відповідає
	3	відповідає	відповідає	відповідає

У результаті проведених досліджень встановлено, що досліджуваний розчин сумісний з матеріалом фільтра з капрону типу “МІФІЛ”, із суміші нітрату й ацетату целюлози фірми “Міліпор”, нейлону фірми “Pall”.

Встановлено, що для оптимізації способу очищення ін'єкційного розчину від механічних включень, розчин необхідно попередньо пропустити через мембрану з розміром пор 0,45 мкм, а потім з розміром пор 0,22 мкм.

Одним з факторів, що сприяють руйнуванню лікарських речовин у розчинах, є присутність кисню, розчиненого у воді і, що знаходиться в повітряному просторі ампули. З метою виключення негативного впливу кисню проведені дослідження з видалення кисню з розчину і заміні повітряної фази над розчином на інертні гази, що виконують газовий захист розчину. Для цього нами досліджена можливість використання азоту, що не впливає на значення рН розчину. Використання вуглецю діоксиду для газового захисту препарату є недоцільним через можливе зниження рН розчину.

З цією метою було виготовлено серії розчину препарату в повітряному середовищі та в середовищі азоту. Експериментальні дані показали, що при ампулюванні розчину в середовищі азоту за наявності стабілізаторів, розчин залишається стабільним протягом 24 міс. Однак можливе ампулювання розчину без застосування азоту, що дозволить значно знизити матеріальні та економічні витрати в процесі виробництва препарату.

При проведенні термогравіметричного аналізу основних діючих речовин, які входять до складу лікарського засобу, визначено, що термічне розкладання сульфаметоксазолу відбувається при температурі 170 °С, триметоприму при температурі 198 °С. Ці показники свідчать про відносну термічну стійкість субстанцій при температурі, що необхідна для одержання стерильних розчинів в ампулах у процесі термічної стерилізації.

Для підтвердження отриманих результатів і з метою забезпечення стерильності ін'єкційного препарату були проведені дослідження різних режимів стерилізації ампул з ін'єкційним розчином.

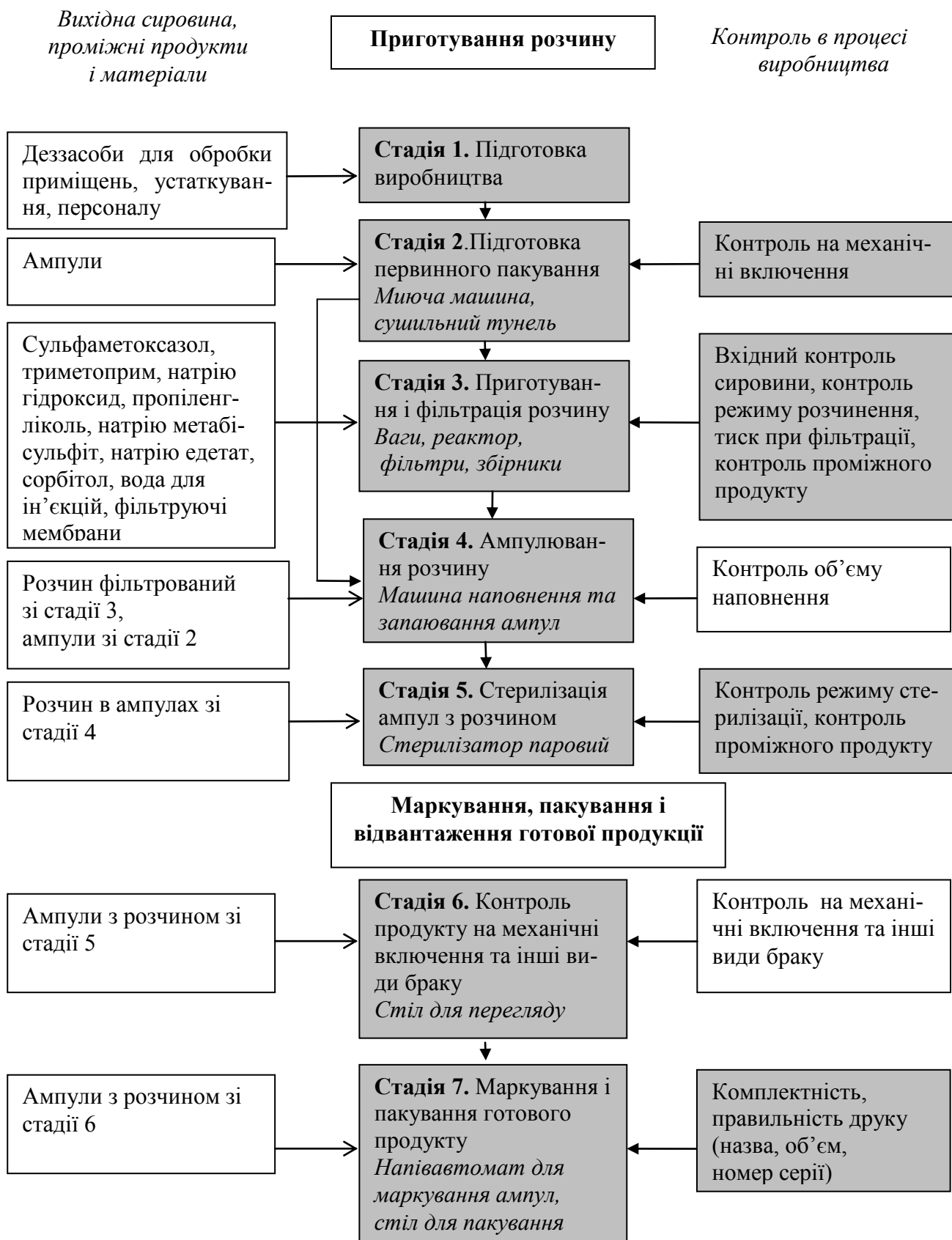
Придатність методу стерилізації визначали за мікробіологічними (стерильність) і фізико-хімічними показниками (кольоровість, прозорість, рН розчину, супровідні домішки). Результати досліджень стерилізації представлені в табл. 7.

Таблиця 7

Вибір режиму стерилізації комбінованого ін'єкційного розчину в ампулах

Показники якості	Режим стерилізації					
	Температура 121 °С, тривалість 15 хв		Температура 100 °С, тривалість 30 хв		Стерилізуюча фільтрація	
	до стерилізації	після стерилізації	до стерилізації	після стерилізації	до стерилізації	після стерилізації
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше еталону Y ₅ , BY ₅ , Y ₅)	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
рН розчину	9,05	9,05	9,05	9,06	9,05	9,05
Кількісний вміст сульфаметоксазолу і триметоприму	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД
Супровідні домішки	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД	відповідає АНД
Стерильність	-	стерильний	-	стерильний	-	стерильний

Як видно з даних табл. 7, усі досліджені режими придатні для стерилізації ін'єкційного розчину, що містить сульфаметоксазол і триметоприм в ампулах. Але необхідно враховувати, що при використанні стерилізуючої фільтрації, у порівнянні з іншими способами, існує потенційний додатковий ризик випуску нестерильної продукції. Тому нами обрана термічна стерилізація препарату в первинному пакуванні, при температурі 121 °С протягом 15 хв, що відповідає вимогам ДФУ, 1 вид.



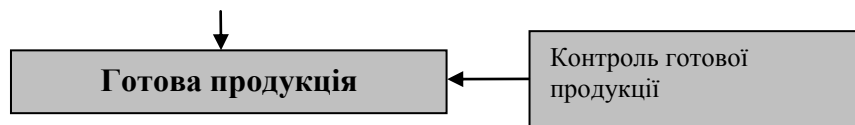


Рис. 5. Технологічна блок схема виробництва ін'єкційного препарату

Результати вищенаведених досліджень були покладені в основу технології приготування комбінованого лікарського засобу у вигляді розчину для ін'єкцій в ампулах по 5 мл. Технологічна схема виробництва наведена на рис. 5.

Термін придатності ін'єкційного препарату визначали при кімнатній температурі. Встановлено, що в процесі зберігання розчин, що включає комбінацію сульфаметоксазолу і триметоприму в ампулах по 5 мл, стабільний протягом двох років і зберігає незмінними фізико-хімічні показники якості відповідно до проекту АНД.

Розроблений комбінований лікарський засіб на основі сульфаметоксазолу та триметоприму виявляє високу антибактеріальну активність відносно основних збудників бактеріальних інфекцій. Виявлено, що антибактеріальна активність розробленого препарату у порівнянні з референтним "Бісептол-480" за бактеріостатичним та бактерицидним впливом на штами *E.coli* ATCC 25922 і *P. Vulgaris* 123 удвічі перевищує ефективність препарату порівняння.

Технологія приготування лікарського засобу випробувана в промислових умовах Дослідного заводу "ДП ДНЦЛЗ".

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано підхід до розробки вітчизняного комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування антимікробної дії на основі сульфаметоксазолу та триметоприму.

2. На підставі аналізу номенклатури препаратів та оцінки сучасного стану промислового випуску ін'єкційних лікарських форм для лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології обґрунтована необхідність розробки і впровадження у виробництво ін'єкційного лікарського засобу.

3. Вперше на основі комплексного системного підходу до проведення фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень властивостей субстанцій сульфаметоксазолу і триметоприму та допоміжних речовин теоретично обґрунтований і експериментально підтверджений раціональний склад розчину для ін'єкцій в ампулах по 5 мл.

4. Розроблено оригінальну технологію одержання ін'єкційної лікарської форми на основі нерозчинних у воді субстанцій триметоприму та сульфаметоксазолу із використанням поєднання операції одержання і переведення в розчин останнього у вигляді натрієвої солі.

5. Введення до складу неводного розчинника і допоміжних речовин (пропіленгліколю, сорбітолу, натрію метабісульфіту, натрію едетату) дозволило знизити рН розчину порівняно з референтним препаратом, запобігти гідролізу й окислюванню отриманої натрієвої солі сульфаметоксазолу і одержати стабільну ін'єкційну лікарську форму.

6. Розроблено раціональні технологічні прийоми приготування ін'єкційного розчину; визначено оптимальний режим фільтрації й асортимент фільтруючих матеріалів; підібрано

режим стерилізації ампул з розчином; вивчено стабільність розчину при зберіганні його в ампулах, виготовлених із різних марок скла.

7. Експериментально доведена стабільність комбінованого розчину для ін'єкцій в ампулах по 5 мл протягом двох років при зберіганні в складських умовах в захищеному від світла місці.

8. Розроблено методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин в лікарському засобі, які закладені в основу аналітичної нормативної документації.

9. За результатами антимікробного вивчення встановлено, що розроблений комбінований лікарський засіб за антимікробною активністю не поступається референтному препарату. Запропонований склад допоміжних речовин та оригінальна технологія, яка застосована при виготовленні комбінованого препарату, не лише не зменшують специфічну дію препарату порівняно з референтним, а й сприяють посиленню його антимікробної активності. Результати вивчення гострої токсичності препарату дозволяють віднести його до класу малотоксичних сполук.

10. За результатами проведених досліджень склад і промислова технологія комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування на основі практично нерозчинних у воді речовин сульфаметоксазолу і триметоприму стандартизовані в аналітичній та технологічній документації й випробувані в промислових умовах Дослідного заводу "ДП" ДНЦЛЗ" (м. Харків). Результати досліджень впроваджено в ряді навчальних закладів на кафедрах фармацевтичного профілю. Новизна досліджень захищена патентом (патент України № 76665).

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Розробка комбінованого лікарського засобу на основі триметоприму // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2004. – С. 98-101. (**Особистий внесок** полягає в розробці складу та способу отримання натрієвої солі сульфаметоксазолу).
2. Шевченко В.О., Рибачук Д.В., Шевченко І.В. Вибір систем розчинників при створенні комбінованого ін'єкційного лікарського засобу // Вісник фармації. – 2004. - № 4 (40). – С. 33-35. (**Особистий внесок** полягає у розробці складу системи розчинників при створенні лікарського засобу).
3. Шевченко В.О., Рибачук Д.В., Шевченко І.В. Визначення розчинності і показника кислотної константи іонізації сульфаметоксазолу // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: – Запоріжжя, 2006. – С. 42-46. (**Особистий внесок** полягає в визначенні розчинності та показника константи іонізації сульфаметоксазолу, вивчена стабільність натрієвої солі сульфаметоксазолу у розчинах).
4. Шевченко В.О., Рибачук Д.В., Шевченко І.В. Вивчення впливу стабілізаторів і методів ампулювання на якість комбінованого ін'єкційного препарату антимікробної дії // Вісник фармації. – 2006. - № 1 (45). – С. 37-40. (**Особистий внесок** полягає постановці експерименту, обробці отриманих даних по приготуванню лікарського засобу).
5. Патент № 76665, Україна, МПК А 61 К 31/635 Комбінований лікарський засіб для парентерального застосування на основі сульфаметоксазолу та триметоприму / В.О. Шевченко, Д.В. Рибачук, І.В. Шевченко, В.Д. Рибачук (Україна) - 10 с. (**Особистий внесок** полягає у розробці складу та технології лікарського засобу).
6. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Технологічні аспекти одержання комбінованого ін'єкційного лікарського засобу // Створення, виробництво, стандартизація, фармако-

економіка лікарських засобів та біологічно активних добавок: Тез. доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Тернопіль, 2004. – С. 232-234.

7. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Розробка оптимального складу та технології комбінованого ін'єкційного лікарського засобу // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Матеріали всеукр. наук.-практ. семінару. – Харків, 2004. – С. 167-170.

8. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Комбінований ін'єкційний препарат протимікробної дії // Ліки та життя. Тез. доп. II Міжнар. медико-фармац. конгресу: – Київ, 2005. – С. 151.

9. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Вивчення стабільності комбінованого лікарського засобу для парентерального застосування протимікробної дії // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Нац. з'їзду фармац. України. – Харків, 2005. – С. 313-314.

10. Шевченко В.О., Рибачук Д.В. Вивчення ефективності фільтрації ін'єкційного розчину на основі сульфаметоксазолу і триметоприму // Ліки України. Матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2005. – № 9 (98). – С. 174-175.

Шевченко В.О. Розробка складу та технології парентерального комбінованого лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу та триметоприму – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2007.

Дисертаційна робота присвячена розробці комбінованого лікарського засобу у формі розчину на основі сульфаметоксазолу і триметоприму, який має протимікробну дію. Запропоновано науково-методичний підхід до створення парентеральної лікарської форми з практично нерозчинними у воді субстанціями.

Вперше в Україні обґрунтована можливість одержання лікарського засобу на основі сульфаметоксазолу та триметоприму з поєднанням операцій отримання і переведення в розчин натрієвої солі сульфаметоксазолу. Науково обґрунтовані й експериментально підтверджені критичні інтервали рН, що забезпечують фізико-хімічну стабільність розчину. Вивчено вплив фармако-технологічних факторів на процеси солеутворення при розчиненні сульфаметоксазолу. Експериментально обрано оптимальну систему розчинників для триметоприму. Проведено комплексні дослідження з вивчення впливу різних факторів (рН середовища, газова фаза, температура, концентрації антиоксидантів, вплив якості первинного пакування) на стабільність комбінованого розчину для ін'єкцій.

Новизна досліджень підтверджена патентом (патент України № 76665).

Розроблену технологію і методики контролю якості досліджуваного розчину було покладено в основу проектів аналітичної і технологічної нормативної документації.

Ключові слова: склад, технологія, стабілізація, ін'єкційний розчин, сульфаметоксазол, триметоприм, антимікробна дія.

Шевченко В.А. Разработка состава и технологии парентерального комбинированного лекарственного средства на основе сульфаметоксазола и триметоприма. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2007.

Диссертационная работа посвящена разработке отечественной технологии производства комбинированного инъекционного лекарственного средства на основе практически нерастворимых в воде субстанций производных сульфаниламида и диаминопиримидина, обладающего противомикробным действием. Предложен научно-методический подход к проведению комплекса физико-химических и фармако-технологических исследований, результатом которого явилось создание парентеральной лекарственной формы, используемой в виде раствора для инъекций и концентрата для инфузий.

На основе изучения физико-химических свойств нерастворимых в воде субстанций и с использованием совмещения операций получения и перевода в раствор сульфаметоксазола в виде его натриевой соли и выбора системы растворителей для триметоприма, впервые в Украине теоретически обоснованы и разработаны состав и технология производства эффективного лекарственного средства для лечения различных бактериальных инфекций. Изучен механизм образования натриевой соли сульфаметоксазола, ее поведение в водных растворах, обоснованы теоретически и экспериментально подтверждены критические интервалы pH, обеспечивающие физико-химическую стабильность раствора.

По результатам скрининга вспомогательных веществ предложено использование сорбитола в качестве стабилизатора, натрия метабисульфита и натрия эдетата в качестве антиоксидантов, что позволило снизить pH раствора и предотвратить окисление натриевой соли сульфаметоксазола.

Научно обоснован и стандартизован состав комбинированного лекарственного средства. Фармакологические исследования показали, что предложенный состав не только не уменьшает специфическое действие комбинированного препарата по сравнению с референтным, но и способствует усилению его антимикробного действия относительно тех штаммов микроорганизмов, которые являются возбудителями широкого круга инфекционных поражений.

В ходе фармако-технологических исследований при разработке и оптимизации технологии приготовления раствора для инъекций были определены оптимальные параметры технологического процесса и установлены их критические характеристики, обеспечивающие получение качественного продукта:

- установлен алгоритм получения раствора со вспомогательными веществами, включающий в себя порядок введения ингредиентов в раствор, температурный и временной режим процесса;
- определен оптимальный режим фильтрации, предложен ассортимент фильтрующих мембран в зависимости от порога задержания и от материала фильтра;
- установлен ассортимент первичной упаковки раствора, имеющего щелочное pH, и определены оптимальные условия его ампулирования;
- выбран режим стерилизации ампул с раствором.

Экспериментально доказана физико-химическая, фармако-технологическая и микробиологическая стабильность комбинированного инъекционного раствора на основе сульфаметоксазола и триметоприма в ампулах в течение установленного срока годности. Показатели качества и количественные характеристики компонентного состава лекарственного средства стандартизованы в проектах аналитической и технологической нормативной документации. Новизна исследований подтверждена патентом (патент Украины № 76665). Технология приготовления препарата апробирована в условиях ОЗ "ГП ГНЦЛС" (г. Харьков), фрагменты технологических и аналитических исследований внедрены в учебный процесс ряда учебных заведений на кафедрах фармацевтического профиля.

Ключевые слова: состав, технология, стабилизация, инъекционный раствор, сульфаметоксазол, триметоприм, антимикробное действие.

Shevchenko V. A. Development of the composition and technology of combined parenteral drug based on sulfamethoxazol and trimethoprim. – Manuscript.

Thesis for a competition of an academic degree of candidate of pharmaceutical on speciality 15.00.01 – Drug Technology and Pharmacy Organization.- National University of Pharmacy, Kharkov, 2007.

The Thesis is devoted to the development of combined drug in injection solution form based on sulfamethoxazole and trimethoprim with antibacterial effect. The scientific approach to developing the parenteral dosage form from the water-insoluble substances have been suggested.

For the first time in Ukraine the possibility of obtaining the drug based on sulfamethoxazole and trimethoprim with united processes of obtaining and dissolving sodium salt of sulfamethoxazole has been proved. Critical pH ranges that guarantee physico-chemical stability of the solution have been grounded scientifically and verified experimentally. The influence of pharmaco-technological factors on salt formation processes on dissolution of sulfamethoxazole has been studied. Optimum solvent system for trimethoprim has been chosen. The stability of the combined injection solution as function of pH, gas protection, temperature, concentration of antioxidants and primary packaging has been examined. The pharmaceutical composition and technology of the combined parenteral drug based on sulfamethoxazole and trimethoprim have been registered by Ukrainian patent № 76665.

The technology and quality control methods of the preparation have been assumed as basis of project of analytical and technological specification.

Key words: composition, technology, stability, injection solution, sulfamethoxazole, trimethoprim, antibacterial effect.

Підписано до друку 5 квітня 2007р. формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк ізографія.

Умовний друк арк. 1.1 Тираж 100 прим. Зам. №

Віддруковано з оригінал-макету ФОП “Азамаєва В.П.”

Україна, 61111, м. Харків, вул.. Познанська, 6, к. 84. Тел.: 761-25-84