
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Wydział Farmaceutyczny.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Stanisława UMER

Stabilizacja roztworów wodnych penicyliny

Stability of Aqueous Penicillin Solutions

Krystaliczna sól potasowa penicyliny benzylowej w postaci suchego proszku odpowiednio opakowana zachowuje trwałość dwa lata. Natomiast często stosowane w leczeniu krople oczne, maści typu emulsji i tabletki szybko tracą działanie terapeutyczne (4, 6). Według dotychczasowych danych trwałość penicyliny w roztworach wodnych zależy od pH, temperatury, jałowości przygotowania i dodatkowych stabilizatorów (4, 6, 7, 10). Jako buforów utrzymujących pH 6,3, które jest optymalnym dla preparatów wodnych penicyliny, stosowano roztwory: fosforanowe, cytrynianowe, octanowe i bursztynianowe (6, 7, 10). Ze znanych stabilizatorów wymienić należy urotropinę, nowokainę, glikozę, benzoosan sodu, oraz szereg antyseptyków jak wersenian sodu, estry kwasu parahydroksybenzoowego, azotan i octan fenylortęciowy (3, 7, 9, 10).

Według F P III i innych farmakopei preparaty penicyliny powinny wykazywać co najmniej 90% aktywności zadeklarowanego antybiotyku. Warunek ten roztwory wodne spełniają bardzo krótko, ponieważ już po 24 godz. od chwili przygotowania stwierdza się rozkład penicyliny (9).

Część doświadczalna

Celem niniejszej pracy było otrzymanie trwałych roztworów wodnych penicyliny. Przebadano stabilizujący wpływ karboksymetylocelulozy, tweenu 80, estru metylowego kwasu parahydroksybenzoowego i chlorowodorku prokainy oraz buforów fosforanowych i cytrynianowych. Starano się również określić wpływ temperatury oraz powietrza atmosferycznego i dwutlenku węgla na trwałość penicyliny w roztworach wodnych. W tym celu ampulkowano roztwory w obecności powietrza atmosferycznego i dwutlenku węgla i przechowywano w temperaturze 4°C i 18—20°C. Ampułki i naczynia wyjaławiano w suszarce w temperaturze 180°C przez 1,5 godz., a roztwory do rozpuszczania penicyliny w autoklawie w 110°C 20 min. Czynności związane z przygotowaniem

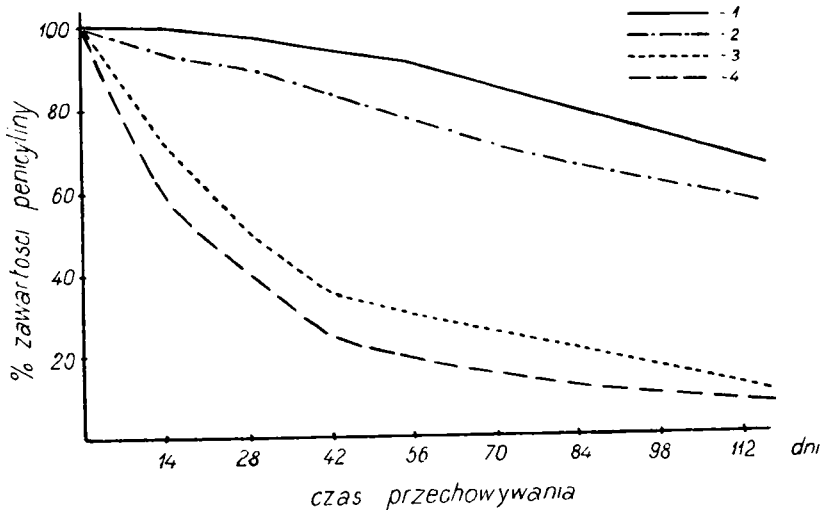
roztworów i ampułkowaniem wykonywano w boksie aseptycznym, uprzednio wyjałowionym przez 0,5 godz. za pomocą dwu lamp kwarcowych typu TUV 30W produkcji Łódzkich Zakładów Wytwórczych Aparatury Elektrycznej. Ampułowano roztwory wodne penicyliny przyrządzone wg zmodyfikowanych przepisów (8, 5, 3).

- I.** Karboksymetylocelulozy 0,3
 Buforu fosforanowego o pH 6,3 100,0 ml
 Krystalicznej soli potasowej penicyliny benzylowej 200 000 j.

W buforze fosforanowym, który przygotowano według Supl. II Ph. Helv. V rozpuszczano karboksymetylocelulożę.

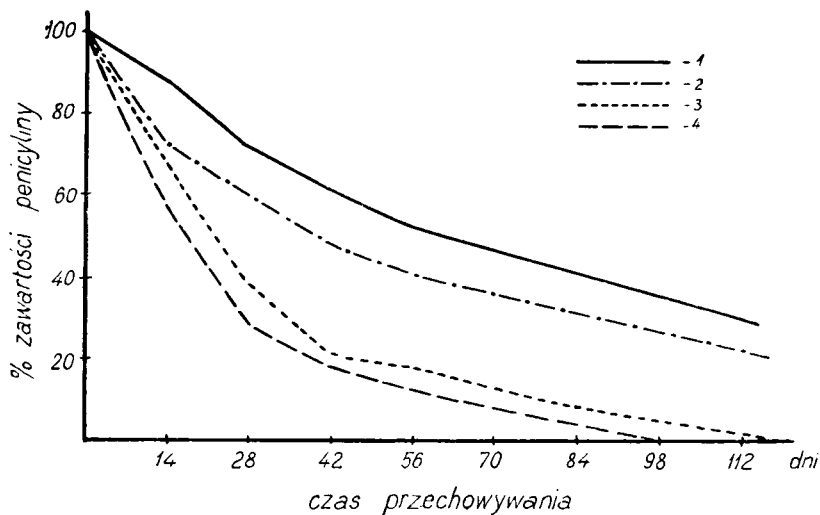
- II.** Chlorowodoru prokainy 1,5
 Cytrynianu sodu 2,1
 Nipaginy M 0,2
 Wody podwójnie destylowanej wyjałowionej do 100,0
 Krystalicznej soli potasowej penicyliny benzylowej 200 000 j.

Nipaginę M, cytrynian sodu, chlorowodorek prokainy rozpuszczano w wodzie i uzupełniano do 100 g.



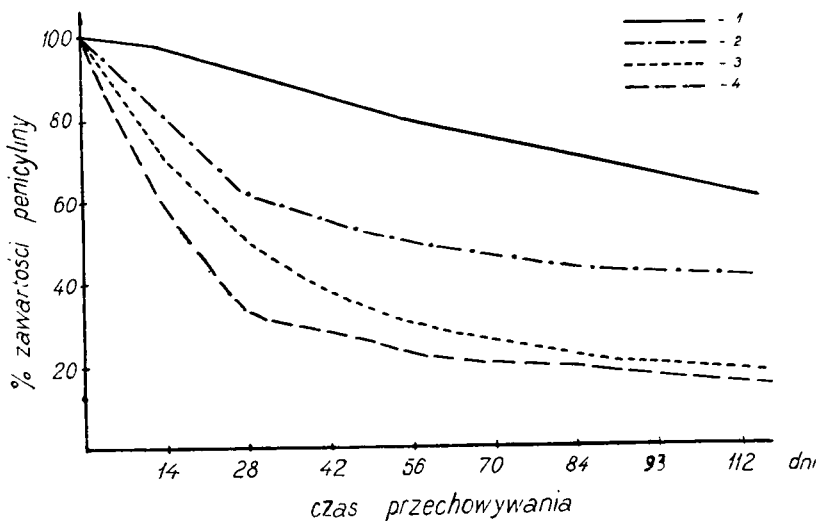
Ryc. 1. Spadek aktywności wodnych roztworów penicyliny, ampułkowanych wg przepisu I wobec CO_2 i powietrza atmosferycznego, przechowywanych w temperaturze 4°C i $18\text{--}20^\circ\text{C}$; 1 — temperatura 4°C wobec CO_2 , 2 — temperatura 4°C wobec powietrza atmosferycznego, 3 — temperatura $18\text{--}20^\circ\text{C}$ wobec CO_2 , 4 — temperatura $18\text{--}20^\circ\text{C}$ wobec powietrza atmosferycznego

Decrease of activity of aqueous Penicillin solutions in ampoules, prepared according to prescription I in the presence of CO_2 and atmospheric air, stored at a temperature of 4°C and $18\text{--}20^\circ\text{C}$; 1 — at a temperature of 4°C in the presence of CO_2 ; 2 — at a temperature of 4°C in the presence of atmospheric air; 3 — at a temperature of $18\text{--}20^\circ\text{C}$ in the presence of CO_2 ; 4 — at a temperature of $18\text{--}20^\circ\text{C}$ in the presence of atmospheric air.



Ryc. 2. Spadek aktywności wodnych roztworów penicyliny, ampułkowanych wg przepisu II wobec CO_2 i powietrza atmosferycznego, przechowywanych w temperaturze 4°C i $18\text{--}20^\circ\text{C}$; objaśnienia zob. ryc. 1

Decrease of activity of aqueous Penicillin solutions in ampoules, prepared according to prescription II in the presence of CO_2 , at a temperature of 4°C and $18\text{--}20^\circ\text{C}$; for explanation see Fig. 1



Ryc. 3. Spadek aktywności wodnych roztworów penicyliny, ampułkowanych wg przepisu III wobec CO_2 i powietrza atmosferycznego, przechowywanych w temperaturze 4°C i $18\text{--}20^\circ\text{C}$; objaśnienia zob. ryc. 1

Decrease of activity of aqueous Penicillin solutions in ampoules, prepared according to prescription III in the presence of CO_2 , at a temperature of 4°C and $18\text{--}20^\circ\text{C}$; for explanation see Fig. 1

Tab. 1. Trwałość wodnych roztworów penicyliny ampułkowanych wg przepisów I, II, III w obecności powietrza atmosferycznego i CO₂
 Stability of aqueous Penicillin solutions in ampoules prepared according to prescriptions I, II, III in presence of atmospheric air and CO₂

Czas przecho- wywania w dniach	Zawartość penicyliny w %											
	Przepis I				Przepis II				Przepis III			
	w obecności CO ₂		w obecności pow. atmosferycz.		w obecności CO ₂		w obecności pow. atmosferycz.		w obecności CO ₂		w obecności pow. atmosferycz.	
	4°C	18-20°C	4°C	18-20°C	4°C	18-20°C	4°C	18-20°C	4°C	18-20°C	4°C	18-20°C
12	100,0	72,6	94,7	60,5	38,6	68,8	73,4	59,8	97,3	71,2	81,5	60,8
28	98,5	51,8	90,9	41,0	71,5	39,1	60,1	29,5	91,5	50,1	63,6	34,6
42	94,7	35,4	83,0	26,6	60,6	21,5	48,6	18,9	85,9	38,6	55,0	29,0
56	91,1	30,0	77,6	19,8	52,7	18,6	41,2	13,9	79,3	30,3	50,2	23,4
84	79,6	21,0	66,6	12,5	41,5	9,5	32,1	4,1	71,6	22,1	44,6	20,3
112	67,0	13,1	59,1	9,2	30,1	2,3	23,9	—	62,5	18,3	41,2	16,2

III. Cytrynianu sodu	15,0
Tweenu 80	1,1
Nipaginy M	1,0
Wody podwójnie destylowanej wyjąłowionej	545,0

Krystalicznej soli potasowej penicyliny benzylowej 1 100 000 j.

Tween 80 mieszano z wodą, następnie rozpuszczano nipaginę M i cytrynian sodu. Otrzymane roztwory sączono przez filtr Schotta G₄ i sterylizowano w autoklawie mierząc pH przed i po sterylizacji; w obu przypadkach pH wynosiło 6,3. Następnie rozpuszczano krystaliczną sól potasową penicyliny benzylowej produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych i ampułkowano.

Zawartość penicyliny oznaczano metodą jodometryczną wg FP III bezpośrednio po zaampułkowaniu oraz po okresie 14, 28, 42, 56, 84 i 112 dni (Tab. 1). Spadek aktywności badanych roztworów wodnych penicyliny w zależności od temperatury i czasu przechowywania obrazują ryc. 1, 2, 3.

Z powyższych wykresów wynika, że obecność dwutlenku węgla w ampułkach wpływa korzystnie na trwałość badanych roztworów wodnych penicyliny, przechowywanych w lodówce, jak i w temperaturze pokojowej. Widoczny jest również ujemny wpływ temperatury pokojowej, ponieważ te same roztwory przechowywane w temperaturze 4°C posiadały większą zawartość penicyliny aniżeli w temperaturze 18—20°C. Najtrwalszym z badanych roztworów okazał się roztwór z dodatkiem karboksymetylocelulozy, który w obecności dwutlenku węgla po 56 dniach przechowywania w temperaturze 4°C zawierał 91% penicyliny. Mniej trwałe był roztwór posiadający dodatek tweenu 80 i estru metylowego kwasu parahydroksybenzoesowego, bowiem w tych samych warunkach po 28 dniach zawierał 91,5% penicyliny, a najmniej trwałe — roztwór z dodatkiem chlorowodoru prokainy i estru metylowego kwasu parahydroksybenzoesowego zawierający po 14 dniach tylko 88% penicyliny.

Wnioski

1. Trwałość wodnych roztworów penicyliny zależy od:

- a) temperatury przechowywania,
- b) obecności dwutlenku węgla i powietrza atmosferycznego,
- c) dodatku stabilizatorów.

2. Optymalne warunki zapewniające trwałość roztworów wodnych penicyliny uzyskano przy zastosowaniu buforu fosforanowego o pH 6,3 z dodatkiem karboksymetylocelulozy oraz przechowywania w atmosferze dwutlenku węgla w temperaturze 4°C.

PIŚMIENNICTWO

1. Pharmacopoea Helv. B Supl. secundum, Bern 1955, 103.
 2. Farmocopea Polska III, PZWL, Warszawa 1954, 478—481.
 3. G stirner F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Stuttgart 1950, 388—393.
 4. Hädicke M.: Pharmazeutische Zentralhalle, 97, 412—415, 1958.
 5. Levin R.: Pharm. Pharmacol., 5, 917, 1953.
 6. Kuryłowicz W., Konopacka B.: Antybiotyki w lecznictwie, PZWL, Warszawa 1956, 17—32.
 7. Olszewski Z., Grabowska J.: Acta Pol. Pharm., 21, 175, 1954.
 8. Pat. Japan, 7798 (1957); cyt. Chemical Abstr., 52, nr 13, 11366i, 1958.
 9. Wasiak H.: Farm. Pol., 17, 71, 1961.
 10. Wiśniewski W., Smażyński T., Zajdel K., Zaremba A.: Farm. Pol., 16, 43, 1960.
- Pracę otrzymano 25 III 1966 r.

Стабилизация водных растворов пенициллина

Резюме

Исследована стабильность водных растворов пенициллина в зависимости от температуры хранения в присутствии атмосферного воздуха и углекислого газа, а также добавки стабилизаторов.

Устойчивым оказался раствор на фосфорном буфере с добавкой карбоксиметилцеллюлозы при pH 6,3. Этот раствор после 56 дней хранения при температуре 4° в среде углекислого газа содержал 91% антибиотика.

Рис. 1. Снижение активности водных растворов пенициллина, содержащихся, соответственно инструкции I, в ампулах в присутствии углекислого газа и атмосферного воздуха, и хранящихся при температурах 4°С, а также 18—20°С.

Рис. 2. Снижение активности водных растворов пенициллина, содержащихся, соответственно инструкции II, в ампулах в присутствии углекислого газа и атмосферного воздуха, и хранящихся при температурах 4°С а также 18—20°С.

Рис. 3. Снижение активности водных растворов пенициллина, содержащихся, соответственно инструкции III, в ампулах в присутствии углекислого газа и атмосферного воздуха, и хранящихся при температурах 4°С, а также 18—20°С.

Stability of Aqueous Penicillin Solutions

Summary

Studies were carried out on the stability of aqueous Penicillin solutions influenced by storing temperature, atmospheric air, CO₂, and the type of stabilizing agents.

The solution in the phosphatase buffer of pH 6.3 with carboxymethylcellulose was found to be stable. After 56 days of storage at a temperature of 4°C, in the presence of CO₂, this solution was still found to contain 91% of the antibiotic.