

ИССЛЕДОВАНИЯ СПОСОБНОСТИ К ПОМУТНЕНИЮ НЕКОТОРЫХ СРЕПТОМИЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. ЛАНГ, А. ВИНЦЕ, И. ЧАТО, Г. ХОРВАТ и И. НУРИДШАНЬ

Институт Физической Химии при Техническом Университете, Будапешт

Посвящается профессору А. Киш в связи с 70 летием со дня его рождения

(Поступило в Редакцию 10 Марта 1960 г.)

Водные растворы некоторых, закрытых в ампуле резиновой пробкой препаратов порошкообразного стрептомицина, при подвержении их лабораторным исследованиям, проявляли помутнение. Настоящие исследования направлены на обнаружение причин, с одной стороны, и на устранение, с другой, этого помутнения. С этой целью как стрептомицинные порошки, так и пробки стандартного вида, примененные при упаковке, подвергнуты испытанию. По спектрам поглощения удалось доказывать, что помутнение растворов исследованных стрептомицинных проб вызывается взаимодействием между первичными примесями проб и материалом примененных видов пробки.

Водные растворы некоторых препаратов порошкообразного стрептомицина, помещенных в ампуле и закрытых резиновой пробкой, показывали помутнение. Для фармацевтической промышленности является очень важным устранение, а также обнаружение причин, этого помутнения. Прибавление этилацетата к водному раствору с последующим их совместным встряхиванием приводит к определенному прояснению. Так как стрептомицин в этилацетате практически нерастворим, то выше указанное прояснение очевидно является результатом растворения вещества, способствующего помутнению. Следовательно, экстракцией с этилацетатом представляется возможность для отделения стрептомицина от вызывающего помутнение вещества. Таким образом предполагается, что способствующее помутнению вещество характеризуется спектром поглощения этилацетатного экстракта, а величина интенсивности появляющейся в спектре полосы связана с его количеством. Следует ожидать и существования той предельной концентрации способствующего помутнению вещества, которая помутнения ещё не вызывает, но по спектру поглощения уже обнаруживается.

Экспериментальная часть

20 г исходного материала (порошкообразного стрептомицина) встряхивались с 50 мл свежестиллированного этилацетата, потом отфильтровывались через фильтр типа G—4. Оптическая плотность фильтра была определена спектрофотометром типа Бекмана-ДУ при толщине слоя в 1 см.

В ряде опытов доказывалось, что в спектре этилацетатных экстрактов при $269 \pm 1 \text{ м}\mu$ появляется полоса, величина интенсивности которой изменяется с количеством вызывающего помутнение постороннего вещества (рис. 1.).

Параллельно со спектральными снимками проведены и нефелометрические исследования водных растворов стрептомицина, показывающих

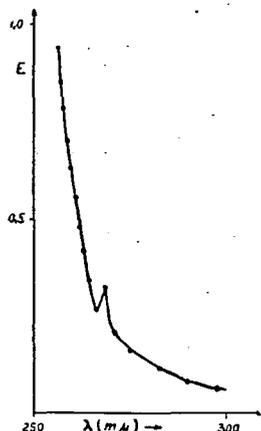


Рис. 1.

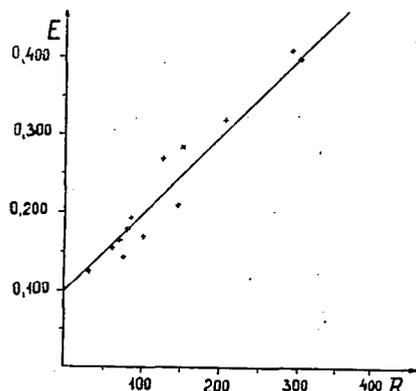


Рис. 2.

помутнение. В таблице 1. указаны значения R (т. е. коэффициенты помутнения) соответствующих водных растворов стрептомицина, а также значения поглощения этилацетатных экстрактов. По таблице и по рис. 2. установлено, что для поглощений, больших значения 0,125 E , а также для принадлежащих к ним значений R , существует следующая зависимость:

Таблица 1.

| № пробы | E | $R_{\text{изм}}$ | $R_{\text{расч}}$ |
|---------|-------|------------------|-------------------|
| 1 | 0,125 | 33 | 25 |
| 2 | 0,146 | 75 | 46 |
| 3 | 0,154 | 58 | 54 |
| 4 | 0,163 | 70 | 63 |
| 5 | 0,169 | 97 | 69 |
| 6 | 0,182 | 79 | 82 |
| 7 | 0,192 | 85 | 92 |
| 8 | 0,196 | 97 | 96 |
| 9 | 0,202 | 103 | 102 |
| 10 | 0,212 | 142 | 112 |
| 11 | 0,269 | 125 | 169 |
| 12 | 0,283 | 150 | 183 |
| 13 | 0,308 | 210 | 208 |
| 14 | 0,321 | 205 | 221 |
| 15 | 0,408 | 290 | 308 |

$$R = 1000(E - 0,100). \quad (1)$$

Результаты, полученные при помощи этой эмпирической зависимости, представлены в последнем столбце таблицы. На основе опытных данных устанавливается, что водный раствор исследуемого вещества помутнеет тогда, когда значение R превышает 200, или значение E — 0,300.

В дальнейшем подвергалась испытанию возможность предварительного установления помутнения по спектрам поглощения водных растворов стрептомициновых порошков. С этой целью были определены абсорбционные спек-

тры 2% водных растворов целого ряда препаратов. По анализу кривых поглощения установлено следующее:

Наблюдаются два типа спектров поглощения: а) В интервале 270—325 $m\mu$ обнаруживается значительное увеличение поглощения, а между 300—310 $m\mu$ -её понижение. б) В выше приведенном интервале длин волны значительного увеличения или понижения поглощения нет. (Рис. 3.)

При хранении проб, имеющих спектр типа а), помутнение во всех случаях наступало. Следовательно, по спектру 2% водного раствора стрептомицинового препарата представляется возможность уже предварительно определить, появится ли впоследствии помутнение или нет.

Стрептомицин, из-за обстоятельств его производства, всегда содержит небольшое количество посторонних примесей. Хотя эти примеси и не оказывают влияния на биологическую активность стрептомицина, вероятно, что помутнение вызывается частью влиянием этих веществ, а также частью влиянием примененных при упаковке пробок различного материала. Для выяснения этого исследовано и влияние на стрептомицин различных стандартных пробок, примененных у упаковки. Стрептомициновые пробы, упакованные пробками разного вида (резиновые пробки типа *DII.*, *DIII.*

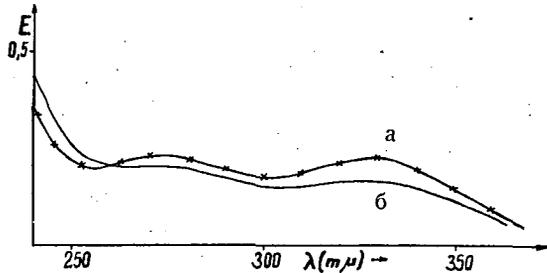


Рис. 3.

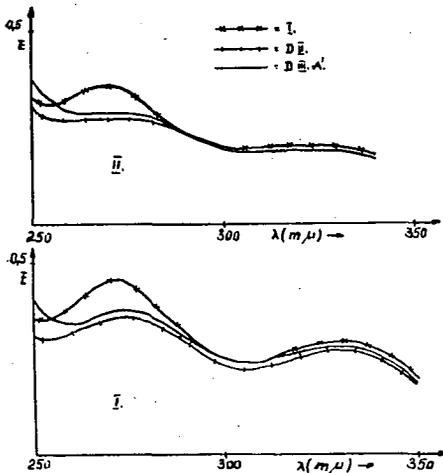


Рис. 4

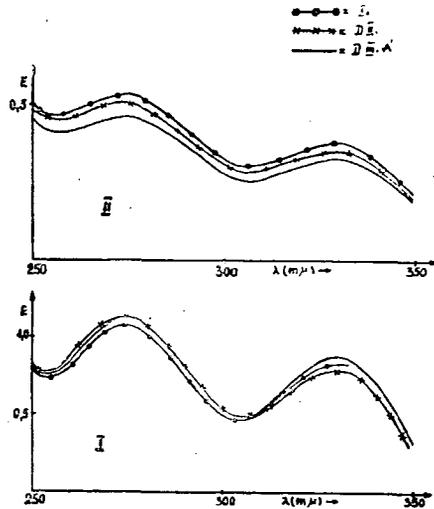


Рис. 5. I. Много постороннего вещества, II. Мало постороннего вещества

А, I. и т. п.) были подвергнуты термообработке в течение 96 часов при 50°C, после чего изготовлены их 2% водные растворы. По спектру поглощения водных растворов установлено следующее.

Спектр водных растворов стрептомициновых проб, термообработанных в ампулах, закрытых пробками из пробкового дерева и резиновыми пробками типа *DII*, *DIII*. А., совпадал со спектром контрольной пробы. При применении резиновой пробки типа I. у 270 μ наблюдалось сильное увеличение поглощения (рис. 4.). Это изменение экстинкции соответствует нашим предыдущим утверждениям о способности к помутнению стрептомициновых проб. Из кривых поглощения видно и то, что положение максимума полосы (274 μ) смещается до 270 μ даже тогда, если проба стрептомицина содержит лишь небольшое количество посторонних примесей. Из последнего факта можно сделать вывод, что помутнение, появляющееся в водных растворах порошкообразного стрептомицина, связано не только с небольшим количеством присутствующих примесей, но и с примененным к закрытию ампул материалом. Предполагается, что помутнение вызывается взаимодействием между микроскопическим количеством примесей в стрептомициновых порошках и материалом некоторых пробковых видов (напр. типа I.), примененным к закрытию ампул.

В дополнение были рассмотрены и спектры растворов лиофилированных стрептомициновых проб, т. е. рассмотрено влияние лиофилирования на спектр поглощения в случае применения пробок разного вида (рис. 5.). Растворы лиофилированных веществ ни раз не показывали смещения максимума, независимо от качества пробки и от количества исходной примеси стрептомициновых порошков.

Подводя итог устанавливается, что возможное помутнение стрептомициновых препаратов вызывается находящимися в стрептомициновом порошке примесями, с одной стороны, и взаимодействием между возгоняющимися из резиновой пробки веществами, с другой.

Дальнейшей целью наших исследований является подробное изучение механизма вызывающего помутнение вещества, а также выяснение механизма процесса.