

Zakład Farmacji Stosowanej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Henryk Nerlo

Maria WIKTOROWICZ

Roztwory sulfacetamidu sodowego do wstrzykiwań

Растворы сульфацил-натрия для инъекций

Injections of Sodium Sulfacetamide

Wzrastająca oporność bakterii wobec antybiotyków i szkodliwe działanie uboczne wielu z nich spowodowały nawrót do zainteresowania sulfonamidami oraz wzrost ich znaczenia w leczeniu. Od dawna znanym i powszechnie stosowanym bakteriostrykiem w chorobach oczu jest sulfacetamid. Z powodu szczególnego działania na bakterie *Coli* znajduje też zastosowanie w leczeniu zakażeń układu moczowego oraz jako środek zapobiegawczy przy zabiegach na drogach moczowych. Podawany jest również zewnętrznie w postaci 10% kropli do oczu, rzadziej 30%; w 30% roztworach — w zakażeniach uszu, nosa i gardła; w stężeniach 5—10% — w maściach i zasypkach. Do wewnątrz może być stosowany w postaci 10 i 30% roztworów do wstrzykiwań (1—5).

Roztwory wodne sulfonamidów, także i sulfacetamidu, ulegają łatwo rozkładowi w wyniku reakcji hydrolizy i utleniania. Według literatury (6—13, 15, 16), na trwałość sulfacetamidu w roztworach duży wpływ ma światło, ogrzewanie, *pH* oraz dodatek antyoksydantów. Fletcher (9) badając trwałość 10 i 30% roztworów sulfacetamidu z dodatkiem 0,05% piro-siarczyny sodowego, sterylizowanych w temp. 115°C przez 30 min., zaobserwował zmianę barwy już po tygodniu, przy stężeniu 1% barwa roztworów nie zmieniła się w ciągu 9 tygodni. Clark (6, 7) wykazał, że piro-siarczyn sodowy w ilości 0,1—0,5% nie zapobiega zmianie barwy 30% roztworów sterylizowanych w bieżącej parze wodnej. Stwierdził ponadto, że znaczne ogrzewanie roztworów przyspiesza hydrolizę sulfacetamidu. Badania autorów polskich (13) wykazały, że roztwory sulfacetamidu wyja-

ławiane w temp. 120° przez 20 min. ulegają rozkładowi i zalecają sączenie wyjaławiające. Davies (8) za skuteczny stabilizator dla tych roztworów uważa wersenian dwusodowy. Stabilizujące działanie tego związku udowodnili również Mital i Gupta (11), wykazując przy tym korzystny wpływ mieszaniny wersenianu i pirosiarczynu sodowego. Pandula (12) uważa za najskuteczniejszy stabilizator dla roztworów sulfacetamidu dodatek tiosiarczynu sodowego w ilości 0,1%. Stabilizator ten w ilości 0,2% poleca też dodawać do 15% roztworów sulfacetamidu Pharmacopea Martindale z r. 1967.

Badanie trwałości wodnych roztworów sulfacetamidu oraz skuteczności przeciwutleniaczy, jako środków stabilizujących, dało różne wyniki i dotychczas brak jest zgodności co do optymalnych czynników stabilizujących te roztwory. Wobec braku sprecyzowanych danych w odniesieniu do trwałości wodnych roztworów sulfacetamidu i doniesień na temat wpływu innych rozpuszczalników na ich trwałość, podjęto próbę otrzymania stabilnych 30% roztworów iniekcyjnych sulfacetamidu przy użyciu nowoczesnych rozpuszczalników organicznych. Jako rozpuszczalników użyto: glikol propylenowy, roztwór sorbitolu i glikol polietylenowy 400, a z antyoksydantów — mieszaninę wersenianu dwusodowego i pirosiarczynu sodowego.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Do badań przygotowano 30% roztwory iniekcyjne sulfacetamidu wg przepisów własnych o następującym składzie:

I. Sulfacetamid sodowy	30,0	II. Sulfacetamid sodowy	30,0
Wersenian dwusodowy	0,05	Glikol propylenowy	12,0
Pirosiarczyn sodowy	0,05	Etanol 95°	20,0
Glikol propylenowy 60% do 100 cm ³		Wersenian dwusodowy	0,05
		Pirosiarczyn sodowy	0,05
		Woda do iniekcji do 100 cm ³	
III. Sulfacetamid sodowy	30,0	IV. Sulfacetamid sodowy	30,0
Wersenian dwusodowy	0,05	Etanol 95°	10,0
Pirosiarczyn sodowy	0,05	Wersenian dwusodowy	0,05
Sorbitol 10% i glikol propylenowy		Pirosiarczyn sodowy	0,05
1+1 do 100 cm ³		25% glikol polietylenowy 400 do	
		100 cm ³	

Wykonanie roztworów do wstrzykiwań i ampułkowanie przeprowadzono w warunkach aseptycznych. Celem wyjałowienia roztwory sączono przez sączek Schotta G5, a następnie ampułkowano w atmosferze azotu. Ampułki przechowywano w temp. pokojowej 20° ± 2° i okresowo po 6 miesiącach, a następnie po roku określano ich trwałość na podstawie zmiany barwy, pH, zawartości substancji czynnej i pojawienia się produktów rozkładu.

Rozkład substancji czynnej badano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowo-

wej, używając jako adsorbentu żelu krzemionkowego Kieselgel G wg Stahla firmy Merck w układzie n-butanol-st. amoniak-woda (9:1:8) (17). Iniekcje nanoszono w postaci etanolowych roztworów w ilości odpowiadającej 100 γ substancji czynnej. Chromatogram rozwijano w komorze wysyczonej rozpuszczalnikiem na dystansie 15 cm w czasie ok. 2 godz. Po rozwinięciu chromatogramów i wysuszeniu w temperaturze pokojowej przez 10 min. wywoływano je 1% etanolowym roztworem p-dwumetyloamino-benzaldehydu, zakwaszonym stężonym HCl. Po wywołaniu odczynnikami obserwowano pojawienie się żółtych i pomarańczowych plam o różnej intensywności zabarwienia, które identyfikowano na podstawie wzorca i obliczono ich R_f .

Oznaczenie zawartości sulfacetamidu sodowego przeprowadzono metodą kolorymetryczną z N-naftyloetylenodwuaminą (17) po uprzednim rozdziale chromatograficznym w układzie butanol—st. amoniak—woda. Ekstynkcję odczytywano w fotokolorymetrze (Specol firmy Veb Carl Zeiss Jena) przy użyciu kiuwet 1 cm i dł. fali 550 nm. Ilość substancji czynnej obliczano w oparciu o krzywą wzorcową sulfacetamidu sodowego. pH wykonanych roztworów mierzono potencjometrycznie w pehametrze typu LBS-66. Zmianę barwy obserwowano wizualnie oraz określano przez porównanie zabarwienia badanego roztworu z rozpuszczalnikiem w fotokolorymetrze, mierząc wartość ekstynkcji w kiuwetach 1 cm przy dł. fali 400—750 nm. Wyniki analizy chromatograficznej (wartości R_f) i ilościowej oraz pH zestawiono w tab. 1.

Tab. 1. Wartości pH , R_f i zawartość sulfacetamidu sodowego w 30% roztworach bezpośrednio po przygotowaniu i przechowywaniu w temp. pokojowej
 pH count, R_f and sodium sulfacetamide in 30 per cent of the solution immediately after preparation and storing in room temperature

Seria	Wartości początkowe			Okres przechowywania							
				6 miesięcy				1 rok			
	pH	stężenie %	wartość R_f	pH	stężenie %	ubytek %	wartość R_f	pH	stężenie %	ubytek %	wartość R_f
I	8,9	99,3	0,44	8,9	97,3	2,0	0,44	9,0	93,3	6,0	0,45 0,61
II	8,6	98,6	0,43	8,7	95,0	3,6	0,44	8,7	91,3	7,3	0,44 0,60
III	8,7	98,3	0,45	8,7	92,6	5,7	0,45 0,62	8,7	86,0	12,3	0,45 0,61
IV	8,5	98,6	0,45	8,5	94,0	4,6	0,46	8,7	86,6	12,0	0,45 0,62

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Chromatogramy badanych roztworów wykazywały jedną plamę koloru pomarańczowego, zidentyfikowaną na podstawie wzorca R_f — 0,44 jako sulfacetamid sodowy. Po pół roku przechowywania w roztworach serii I, II i IV nie zaobserwowano rozkładu, natomiast chromatogram roztworu serii III, sporządzonej na mieszaninie sorbitolu z glikolem propylenowym,

wykazywał dodatkową plamę barwy żółtej, odpowiadającą wzorcowi sulfanilamidu ($R_f = 0,62$). Po dłuższym okresie przechowywania — po roku — na chromatogramach wszystkich roztworów oprócz sulfacetamidu obserwowano plamę sulfanilamidu.

W wyniku przeprowadzonej analizy ilościowej stwierdzono spadek zawartości substancji czynnej w roztworach sulfacetamidu sodowego. Po 6 miesiącach rozkład wahał się w granicach 2—5,7% i najmniejszy był w roztworach z 60% glikolem propylenowym — 2% (seria I) i z 12% glikolem z dodatkiem etanolu — 3,6% (seria II). Roztwory te są trwałe w okresie roku, gdyż w tym czasie ubytek substancji czynnej nie przekracza 10% i wynosi 6 i 7,3%, a zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami (18) okres trwałości leku określa się jako czas, w którym spadek zawartości substancji czynnej przekroczył 10%. W pozostałych roztworach po roku przechowywania ubytek substancji czynnej wynosił ok. 12%. Odczyn roztworów wahał się w granicach 8,5—8,9 i praktycznie nie ulegał zmianie podczas przechowywania. Nie zmieniała się też barwa roztworów w ciągu całego okresu przechowywania. Po roku wizualnie stwierdzono bezbarwność roztworów, co potwierdziły badania kolorymetryczne — nie obserwowano wzrostu wartości ekstynkcji w zakresie długości fali 400—750 nm.

Wnioski

1. Spośród przebadanych rozpuszczalników najlepsze działanie stabilizujące wykazywał glikol propylenowy.

2. Najmniejszy rozkład sulfacetamidu sodowego nastąpił w roztworach z 60% glikolem propylenowym i 12% glikolem z dodatkiem 20% etanolu, w których po roku ubytek zawartości substancji czynnej utrzymywał się w granicach 6—7%.

3. W badanych roztworach sulfacetamidu sodowego po roku przechowywania w temp. pokojowej nastąpił rozkład substancji czynnej do sulfanilamidu.

PIŚMIENNICTWO

1. Kalinowski K.: Sulfonamidy. PZWL, Warszawa 1956, 49.
2. Podlewski J. K., Chwalibogowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii. PZWL, Warszawa 1971, 889—890.
3. Vademecum „Polfa”. PZWL, Warszawa 1972, 633.
4. Gstirner F.: Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung. Stuttgart 1960, 408—410.
5. Mayr E.: Die Pharmazie-Pharmazeutische Praxis 22, 163—167, 1967.
6. Clarke P. A.: Pharmaceutical Journal 194, 375—377, 1965.
7. Clarke P. A.: Pharmaceutical Journal 198, 374—376, 1967.

8. Davies D. J., Meakin B. J., Moss S. H.: *Journal of Pharmacy and Pharmacology, Suppl.* **22**, 43—52, 1970.
9. Fletcher G., Norton D. A.: *Pharmaceutical Journal* **191**, 145—148, 1963.
10. Meakin B. J., Tansey J. P., Davies D. J. G.: *Journal Pharmacy and Pharmacology* **23**, 252—257, 1971.
11. Mital H. C., Gupta J. L.: *Indian Journal of Pharmacy* **30**, 94—96, 1968.
12. Pandula E., Racz J., Pajor Z.: *Die Pharmazie* **14**, 155—157, 1969.
13. Usiekiewicz K., Reszka J.: *Farmacja Polska* **25**, 329—331, 1969.
14. *Extra Pharmacopeia Martindale*. London 1967, 1382.
15. Motocescu R.: *Farmacja* **20**, 357—362, 1972.
16. Sterescu M., Motocescu R., Mihalas E.: *Farmacja* **18**, 429—434, 1970.
17. Gruber M. P., Klein P.: *Journal of Pharmaceutical Sciences* **57**, 1212—1215, 1968.
18. Krówczyński L.: *Współczesne problemy farmacji stosowanej*. PZWL, Warszawa 1968, 11—14.

Otrzymano 5 IV 1977.

РЕЗЮМЕ

Исследовали влияние растворителей (пропыленового гликоля, раствора сорбитола и полиэтиленового 400 гликоля) на устойчивость растворов сульфацил-натрия. Установлено, что пропыленовый гликоль стабилизирует 30% растворы во время их хранения на протяжении года, потому что уменьшение действующего вещества в это время не превышает 10%.

SUMMARY

The effect of solvents: propylene glycol, sorbitol solutions and polyethylene glycol 400 on the stability of sodium sulfacetamide solutions were investigated. Propylene glycol stabilized the 30% sodium sulfacetamide solutions during 1 years storage, because the decomposition did not exceed a 10% loss of the active substances.

