

МЕДИЦИНА

Г. Е. Казарян, Э. К. Африкян

**Стабилизация пенициллина в растворах сервокислой магния
и лимоннокислого натрия**

(Представлено Л. А. Оганесяном 15 X 1946)

Наиболее существенным недостатком пенициллина является его нестойкость в водном растворе, подмеченная еще в 1929 г. Fleming⁽¹⁾. За последние годы проведены многочисленные исследования по детальному изучению инактивации пенициллина в водном растворе при широком колебании рН и при различной температуре. По данным Abraham и Chain⁽²⁾ максимальная стабильность водного раствора пенициллина поддерживается при рН 5,5—7,5; активность пенициллина сохранялась при 2° С в течение нескольких месяцев, при 25° С в течение нескольких недель, при 37° С в течение 24 часов, при 100° С большая часть активности терялась в течение 30 минут.

Исследования Rammelkamp и Heim⁽³⁾ показали, что первоначальная концентрация пенициллина в питательном бульоне быстро исчезает при рН от 2 до 4 при температуре 5° С и 37° С. Далее, цитируемые авторы установили, что такой раствор пенициллина частично инактивируется при рН 5 и 37° С; не была отмечена инактивация при рН 4 и 5 при температуре 5° С.

Foster и Wilker⁽⁴⁾ провели исследования по изучению стабильности пенициллина на буферных растворах при рН 2,0—2,6—2,9—4,8—5,8—6,8—7,9—9,4 и 10,3. Результаты показали, что пенициллин чрезвычайно лабилен в среде с рН ниже 4,8 или выше 7,9 и теряет всю свою активность в течение короткого времени. Стабильность водного раствора пенициллина при комнатной температуре изучалась Kirby⁽⁵⁾.

Всестороннее изучение вопроса о стабильности пенициллина в водном растворе проведено недавно американскими исследователями Benedict, Schmidt, Coghill и Oleson⁽⁶⁾. Авторы использовали для целей своих исследований очищенный (кристаллический) и некоторые другие неочищенные препараты натриевой соли пенициллина. Данные названных авторов указывают, что активность водных растворов очищенного препарата пенициллина является несколько более стойкой, чем неочи-

щенных или частично очищенных. Результаты исследований показали, что оптимальная стабильность водного раствора пенициллина имеет место при рН от 5,6 до 6,1.

Занимаясь, по заданию директора клиники проф. С. С. Шариманяна, исследованием вопроса об использовании пенициллина при консервировании и переливании крови, мы провели сравнительное изучение стабильности пенициллина в растворах глюкозы, сернокислой магнезии и лимоннокислого натрия. В процессе исследований нами выявлено, что антибактериальная активность пенициллина сохраняется дольше в растворе сернокислой магнезии и лимоннокислого натрия, чем в растворе глюкозы и дистиллированной воды. Для целей исследования применялись заграничные препараты пенициллина [фирмы Ayerst (Канада) date of manufacture dec. 18, 1944 и Pfizer (США) expires February 5, 1946].

Активность растворов пенициллина определялась с помощью цилиндровой пробы, разработанной Heatley (¹) и модифицированной в последнее время Vincent (²). Испытание активности растворов пенициллина нами производилось по модификации Vincent (³), заключающейся в следующем: чашка Петри с агаром засеивается культурой чувствительного штамма *Staph. aureus* и с помощью пинцета на поверхность агара помещаются простерилизованные кружочки фильтровальной бумаги диаметром 7,5 мм, смоченные перед этим в испытуемых растворах. Можно делать и иначе: расставить на поверхность агара кружочки, а затем накапать на них из микропипетки равное количество испытуемого раствора пенициллина. Обычно, в одной чашке Петри размещают 3—4 кружочка. В каждой чашке мы расставляли по 4 кружочка: один для дистиллированной воды, другой для глюкозы, третий для сернокислой магнезии и четвертый для лимонного натрия. Чашки после этого ставятся в термостат на 20 часов при температуре 37° С. По истечении указанного времени поверхность агара покрывается густым ростом засеянной культуры микроба, в то время как вокруг кружочков, смоченных испытуемым раствором пенициллина, образуются светлые зоны — зоны торможения — результат подавления роста тест-микроба пенициллином, диффундирующим из кружочков в окружающую среду на поверхность агара.

Питательной средой при постановке цилиндровой пробы служил агар следующего состава [по Heatley (¹)]:

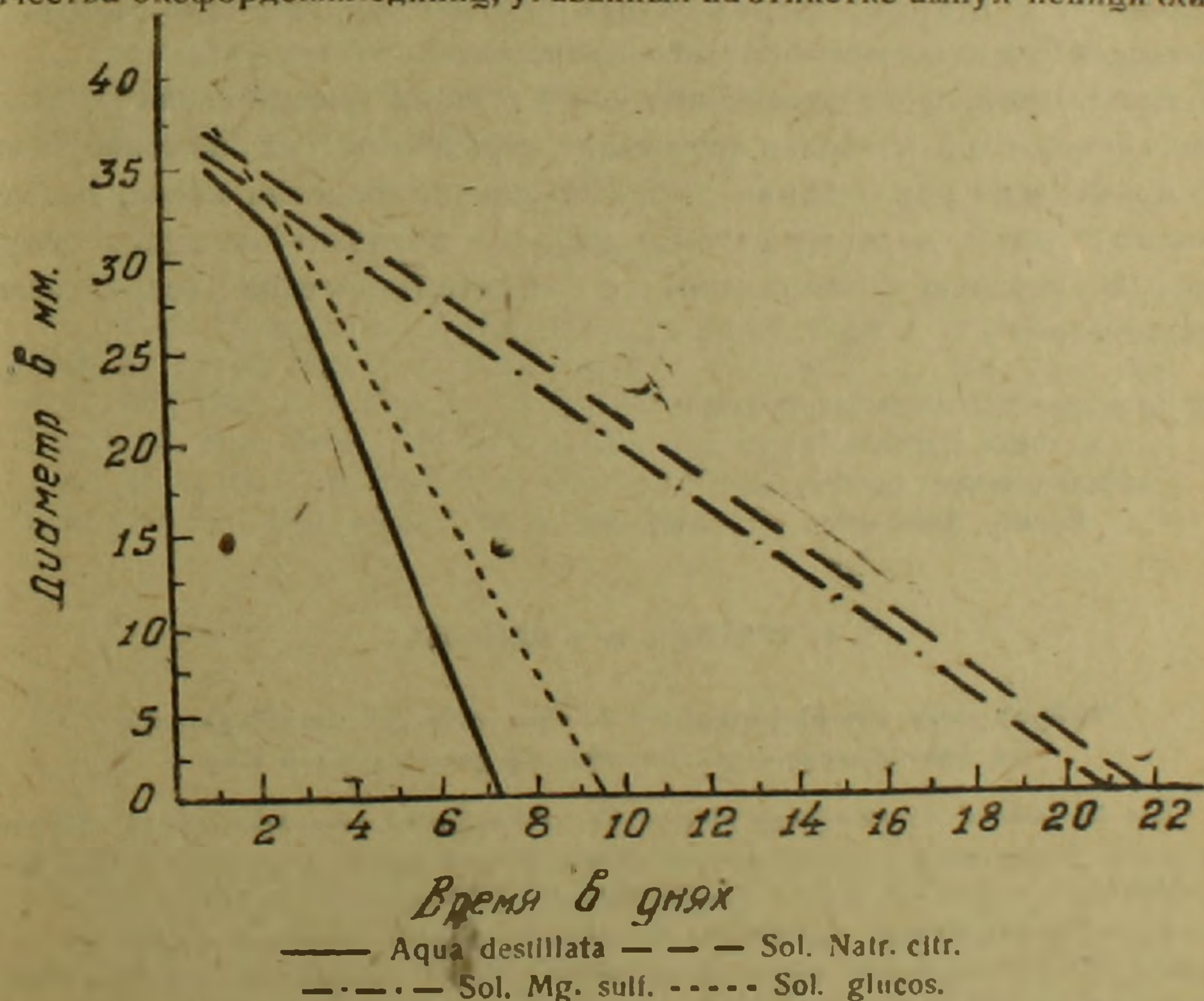
экстракт мяса		1%
бактериологический пептон (Evans)		1%
NaCl		0,5%
агар — агар		2%
воды теплой водопроводной до		100 см ³
фосфатный буфер до 0,02—0,1 моляра.		

Всего нами поставлено 124 пробы. Работа проводилась под наблюдением консультанта-бактериолога, заслуж. врача Республики, канд. медицинских наук Г. А. Геворкян.

Активность испытуемых растворов пенициллина определялась в

первые дни ежедневно, а в последующем—один раз в течение двух дней. При изучении стабильности пенициллина в растворах глюкозы, сернокислой магнезии и лимоннокислого натрия нами использовались растворы в концентрациях, обычно применяемых в медицинской практике. Изучена стабильность пенициллина в растворах глюкозы—5%, Sol. Natrii citrici —6%, Sol. Magnesii sulfurici—8%, 15%, 25% и 40%. Приготовленные в указанных концентрациях растворы пенициллина содержались при комнатной температуре: максимальная—34° С, минимальная—19° С.

У всех испытуемых растворов определялась концентрация водородных ионов: пенициллин в Sol. Magn. sulf.—8% pH=7,0; 15% pH=6,8; 25% pH=6,8 и 40% pH=6,4. Водный раствор пенициллина pH=6,2. Пенициллин в растворе 5% глюкозы pH=5,2; раствор пенициллина в 6% лимоннокислом натре pH=7,3. Исходная концентрация пенициллина в растворах дистиллированной воды, глюкозы, сернокислой магнезии и лимоннокислого натрия равнялась в наших опытах 2,5 оксфордским единицам на кубик испытуемого раствора (исходя из количества оксфордских единиц, указанных на этикетке ампул пенициллина).



На приводимой схеме показано сохранение активности пенициллина в растворах дистиллированной воды, глюкозы (5%), сернокислой магнезии (8%) и лимоннокислого натрия (6%). По абсциссе дается время в днях (сутки), по ординате—размеры диаметров зон торможения в миллиметрах.

Из схемы видно, что стабильность пенициллина в растворах сер-

нокислой магнeзии и лимоннокислого натрия почти в три раза больше, нежели в дистиллированной воде. Стабильность пенициллина в 5% растворе глюкозы несколько больше таковой в дистиллированной воде.

Нами изучена стабильность пенициллина в растворах сернокислой магнeзии различной концентрации (8%, 15%, 25%, 40%). Опыты показали, что с повышением концентрации раствора сернокислой магнeзии стабильность пенициллина увеличивается; активность пенициллина в 40% растворе держится на 4-5 дней дольше, нежели его раствор в 8% сернокислой магнeзии.

Данные наших исследований говорят о том, что наряду с концентрацией водородных ионов и температурой стабильность растворов пенициллина зависит также и от самой структуры вещества, являющегося растворителем или входящего в состав растворителя. В свете сказанного поиски веществ, повышающих стабильность растворов пенициллина, приобретают особо важное значение.

Факт стабилизации пенициллина в растворах сернокислой магнeзии и лимоннокислого натрия открывает перспективы использования пенициллина в качестве стерилизатора при консервировании крови, в производстве и приготовлении его препаратов.

Кроме того, факт повышения стабилизации пенициллина в растворах сернокислой магнeзии открывает перспективы их комбинированного применения при лечении ряда заболеваний (болезни почек, печени, желчного пузыря, желчных путей и др.), что позволит сочетать специфическую терапию (пенициллин) с симптоматической (сернокислая магнeзия).

Пропедевтическая хирургическая
клиника Ереванского
Медицинского института
Ереван, 1946, июль.

Գ. Ե. ՂԱԶԱՐՅԱՆ Է. Կ. ԱՅՐԻԿՅԱՆ

ՊԵՆԻցԻԼԻՆԻ ՍՈՒՐԻԼԻԳԱՑԻԱՆ ԾԾՄՔԱՐՔՎԱՅԻՆ ՄԱՊՆԵՂԻՈՒՄԻ ԵՎ ԿԻՏՐՈՆԱՐՔՎԱՅԻՆ ՃԱՏԻՈՒՄԻ ԽՈՇՈՒՅՐՆԵՐԻ ՄԵՋ

Այս հոդվածում հեղինակները բերում են պենիցիլլինի սուրիլիգացիայի վերաբերյալ իրենց հետազոտությունների արդյունքները— թորած ջրում, գլուկոզայի (5%), կիտրոնաթթվային նատրիումի (5%) և ծծմբաթթվային մազնեղիումի (8%, 15%, 25%, 40%) փորձարկվող լուծույթները պահպանվել են սենյակի ջերմաստիճանում. մաքսիմալ՝ 34°C, մինիմալ՝ 19°C: Պենիցիլլինի փորձարկվող լուծույթների սկզբնական կոնցենտրացիան հավասար էր 2,5 միլագրային միավորի՝ 1 խորանարդ լուծույթում:

Հետազոտման արդյունքները ցույց տվին, որ պենիցիլլինի կայունությունը 3 անգամ ավելի է պահպանվում ծծմբաթթվային մազնեղիումի և կիտրոնաթթվային նատրիումի լուծույթներում, քան թորած ջրում: Պենիցիլլինի կայունությունը 5% գլուկոզայի լուծույթի մեջ մի քիչ ավելի տևական է, քան թորած ջրի մեջ:

Այս հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ կոնցենտրացիայի բարձրացման հետ միասին, ավելանում է նրա կայունության պահպանումը ծծմբաթթվային մազնեղիումի լուծույթի մեջ:

The Stability of Penicillin in Sodium Citrate and Magnesium Sulphate Solutions

The results of investigations has been presented to show that penicillin is more stable in sodium citrate and magnesium sulphate solutions than in aqueous and dextrose ones.

Two samples of penicillin were employed in this work: penicillin Ayerst a. Co. (200 oxford units per mgr.), date of manufacture January 20, 1945; penicillin Pfizer a. Co. Expires February 3, 1945. The initial concentration of penicillin was 2,5 oxford units per millilitre.

The cylinder-plate method of Heatley (1943) in the filter-paper disc modification of Vincent (1944) was utilized for all essays. The tested penicillin solutions were stored at room temperature, maximum—34°C. minimum—19°C. Final pH values were determined on the tested penicillin solutions at the conclusion of each experiment.

The stability of penicillin in 5 per cent dextrose solution is somewhat more than that of in aqueous one.

The results of investigations show that the stability of penicillin in magnesium sulphate (8%) and sodium citrate (6%) solutions is almost three times greater than that of in aqueous one. The data show the increase in stability of penicillin in magnesium sulphate solution with increase in concentration of this substance.

It appears that the rate of the destruction of penicillin in aqueous solution is influenced not only by temperature and pH but also by chemical composition of substance itself diluted in penicillin solution.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Fleming. Brit. J. Exp. Path., 10, p. 226, 1929.
2. E. Abraham a. E. Chain. Ibid., 23, p. 103, 1942.
3. C. Rammellamp a. J. Helm. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 54, p. 324, 1943.
4. I. Foster a. B. Wilker. Journ. Bact., 46, p. 377, 1943.
5. W. Kirby. Journ. Am. Med. Assoc., 125, № 9, p. 628, 1944.
6. R. Benidict, W. Schmidt a. oth., Journ. Bact., 49, p. 85, 1945.
7. N. Heatley. Biochem. Journ., 38, p. 61, 1944.
8. Vincent. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 55, p. 162, 1944.