

УДК 636.598.15:619:616:615

© 2011

Фотіна Т. І., доктор ветеринарних наук
Сумський національний аграрний університет

Передера Ж. О., Щербакова Н. С., кандидати ветеринарних наук
Полтавська державна аграрна академія

ФАРМАЦЕВТИЧНА СУМІСТНІСТЬ ІНГРЕДІЄНТІВ, ЩО ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ «БІ-СЕПТИМ»

Рецензент – доктор ветеринарних наук, професор В. П. Бердник

Наведені дані з обґрунтування складу нового комплексного препарату «Бі-септим», який рекомендовано застосовувати для профілактики та лікування бактеріальних хвороб птиці. До його складу входять тилозин тартат, окситетрациклін і аскорбінова кислота. Встановлено, що основні активно діючі інгредієнти «Бі-септиму» в твердому агрегатному стані (водорозчинний порошок) фармацевтично сумісні й можуть використовуватися в одному комплексному препараті, в розчиненому стані може зберігатися без руйнації близько 15 діб.

Ключові слова: препарат, бактеріальні хвороби, доклінічна перевірка.

Постановка проблеми. Загальновідомо, що інфекційні захворювання досить рідко викликаються одним збудником – в структурі інфекційних захворювань птиць переважають змішані інфекції та паразитоценози моноінфекції. У таких випадках клінічні прояви захворювання нетипові й визначаються характером взаємодії між різними збудниками, що призводять до пригнічення або стимуляції одного виду мікроорганізму іншим. Захворювання, викликані змішаною мікрофлорою, мають триваліший перебіг, протікають клінічно важче, часто рецидивують і на їх тлі нерідко виникають різні ускладнення [1].

Найчастіше діагностуються такі захворювання: колібактеріоз, сальмонельоз, хвороба Марєка, мікоплазмоз, псевдомоноз, еймеріози тощо, які наносять значні економічні збитки птахогосподарствам [2, 3]. Тому останнім часом різні фармацевтичні компанії стали створювати комбіновані препарати з поєднанням декількох антибіотиків. Враховуючи необхідність проводити ротацию препаратів у технології промислового виробництва продукції птахівництва, нами розроблено комплексний препарат «Бі-септим» у формі водорозчинного порошку.

Аналіз основних досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання проблеми. У зв'язку з тим, що «Бі-септим» – препарат новий, дослідження його проводилися вперше.

Мета досліджень. Метою роботи було визначення сумісності інгредієнтів, які входять до складу препарату «Бі-септим».

Матеріали і методи досліджень. Дослідження та моніторинг стану інгредієнтів у препараті «Бі-септим» на предмет їх фармацевтичної сумісності проведено в лабораторії диференційної діагностики ІЕ УААН протягом квітня – липня 2010 року. Досліди проводили на мас-спектрометрі біохімічному МСБХ-01 з іонізацією зразка уламками ділення ядер ^{252}Cf (АТ "SELMI", м. Суми, Україна). При пробопідготовці використовували спеціальний пристрій УНП-2 (АТ "SELMI", м. Суми, Україна). Підготовка зразків до мас-спектрометричних досліджень і самі експерименти проводилися за випробуваними методиками спеціально валідованими для методу часопротічної плазмово-десорбційної мас-спектрометрії (далі – метод ПДМС) [4–7]. Однією з основних переваг цього методу є те, що він дозволяє отримати молекулярні та квазімолекулярні іони (далі – КМІ) речовин, а не суміш „уламків молекул”, як більшість інших методів іонізації. Тобто, відбувається „м'яка” іонізація зразка, значна кількість молекул органічних речовин зберігає свою структуру цілісною. Це дає змогу безпосередньо, а не опосередковано визначати стан молекул біологічно активних речовин (далі – БАР) у природних та штучних субстратах і субстанціях різного походження, в т. ч. і в комплексних лікувально-профілактичних препаратах для ветеринарної медицини.

Результати досліджень. У ході експерименту по зняттю мас-спектрів активно діючих інгредієнтів експериментального препарату з'ясовано, що на мас-спектрі чистої субстанції тилозину ($M = 916$ а.о.м.), який було знято відразу після розчинення зразка в суміші етанол-вода (1:1), в „+” іонах m/z 917,0 належить квазімолекулярному іону (далі – КМІ) $[M+H]^+$ тилозину, m/z 906,5 також є типовим, характерним для цієї сполуки іоном (рис. 1).

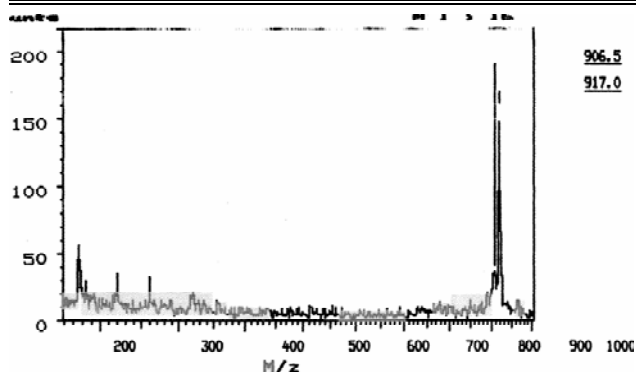


Рис. 1. Мас-спектр чистої субстанції тілозіну відразу після розчинення зразка в суміші етанол-вода

Мас-спектри в „-“ іонах виявилися малоінформативними, характерні іони на них переважно відсутні, тому в даному звіті посилання на ці спектри не наводяться.

На мас-спектрі тілозіну, знятому через 76 діб після розчинення, також наявні характерні піки цієї сполуки, m/z 917,1 належить КМІ $[M+H]^+$ тілозіну (рис. 2).

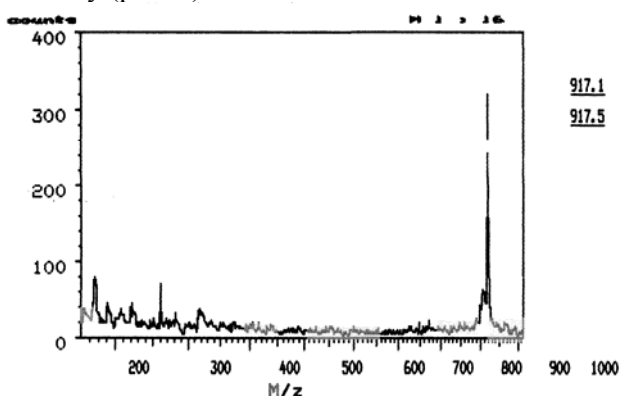


Рис. 2. Мас-спектр тілозіну, знятий через 76 діб після розчинення

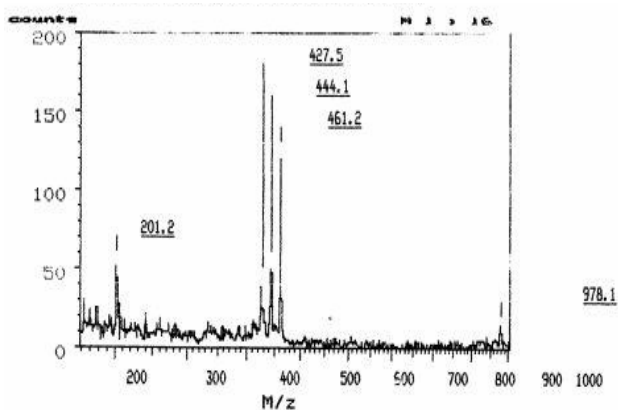


Рис. 3. Мас-спектр чистої субстанції окситетрацикліну відразу після розчинення зразка в суміші етанол-вода

На мас-спектрі чистої субстанції окситетрацикліну ($M = 460$ а.о.м.), який було знято відразу після розчинення зразка в суміші етанол-вода (1:1), в „+“ іонах m/z 461,2 належить КМІ $[M+H]^+$ окситетрацикліну, m/z 444,1 і 427,5 також є типовими, характерними для цієї сполуки іонами (рис. 3).

На мас-спектрі окситетрацикліну, знятому через 76 діб після розчинення, також наявні характерні піки антибіотика, m/z 461,4 належить КМІ $[M+H]^+$ окситетрацикліну, а m/z 444,1 і 426,7 – його характерні іони (рис. 4).

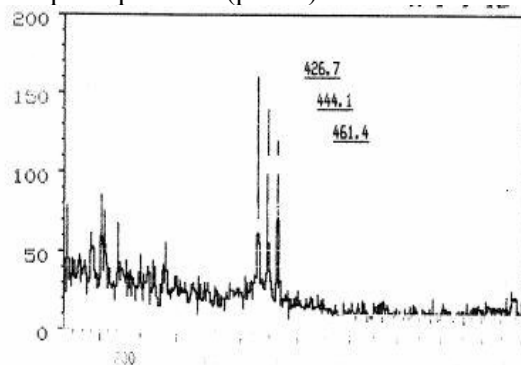


Рис. 4. Мас-спектр окситетрацикліну, знятий через 76 діб після розчинення

На мас-спектрі модельної суміші інгредієнтів «Бі-септиму» (тілозин+окситетрациклін), що були взяті в еквімолярних кількостях і розчинені безпосередньо перед проведенням дослідження, m/z 460,9 належить КМІ $[M+H]^+$ окситетрацикліну, m/z 444,3 – характерний іон окситетрацикліну, m/z 917,0 належить КМІ $[M+H]^+$ тілозіну (рис. 5).

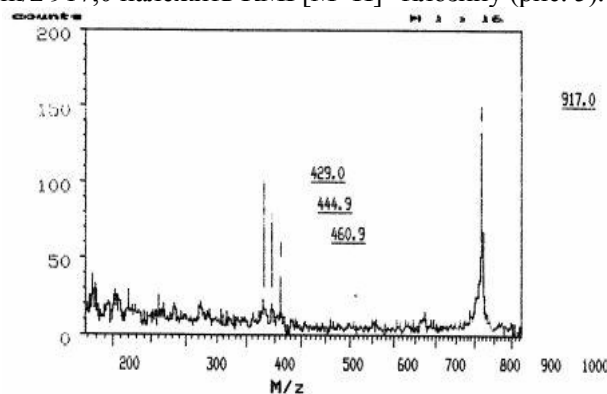


Рис. 5. Мас-спектр модельної суміші інгредієнтів «Бі-септиму», що були взяті в еквімолярних кількостях і розчинені безпосередньо перед проведенням дослідження

На мас-спектрі модельної суміші «Бі-септиму» через 25 діб після розчинення визначаються обидва наявні інгредієнти: піки m/z 461,4 і 444,3 належать окситетрацикліну, а m/z 917,3 – тілозіну, проте з'являється новий пік m/z 991,4 (рис. 6).

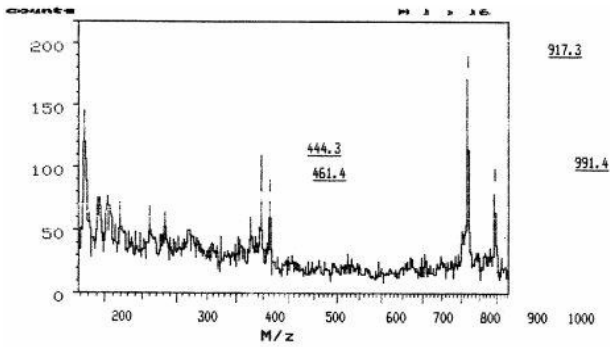


Рис. 6. Мас-спектр модельної суміші «Бі-септиму» через 25 днів після розчинення

На мас-спектрі модельної суміші «Бі-септиму» через 68 днів після розчинення наявний лише малопомітний пік m/z 917,6 тілозину (рис. 7).

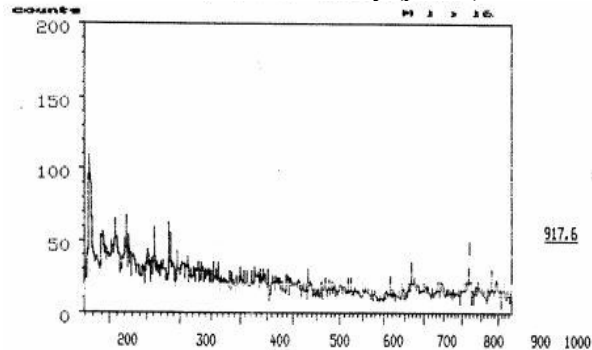


Рис. 7. Мас-спектр модельної суміші «Бі-септиму» через 68 днів після розчинення

У другій модельній суміші інгредієнтів до основних компонентів «Бі-септиму» було додано ще аскорбінову кислоту (тілозин + окситетрациклін + аскорбінова кислота С). На мас-спектрі, знятому в день розведення, наявні наступні іони: m/z 176,2 – належить молекулярному іону $[M]^+$ аскорбінової кислоти С, m/z 426,7, 444,2 і 461,4 – характерні піки окситетрацикліну, m/z 917,0 належить КМІ $[M+H]^+$ тілозину, m/z 906,8 також є характерним для цієї сполуки іоном (рис. 8).

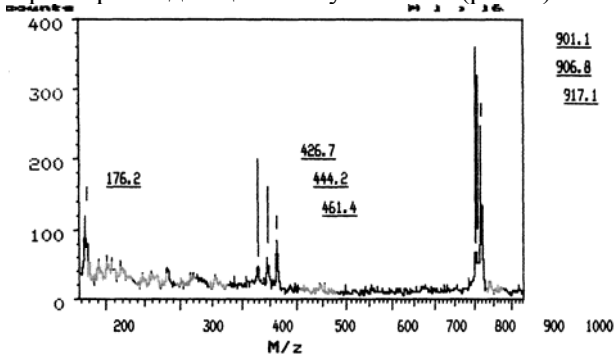


Рис. 8. Мас-спектр, знятий у день розведення (друга модельна суміш інгредієнтів)

На мас-спектрі другої модельної суміші «Бі-септиму» через 52 дні після розчинення наявні піки вітаміну С (m/z 175,8) і невеликі m/z 444,0 і 461,4 – окситетрацикліну, характерні іони тілозину відсутні, з'являються нові піки m/z 774,4, 800,9 і 840,9 (рис. 9).

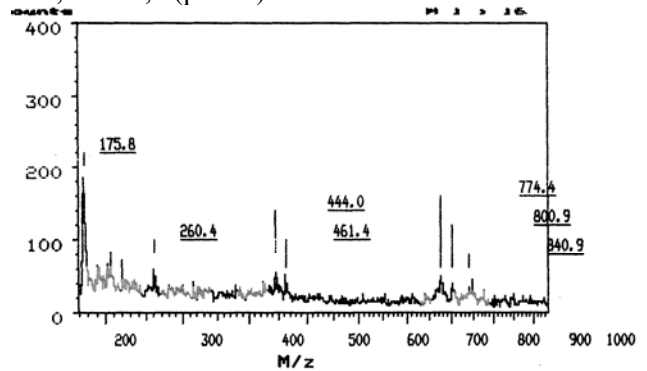


Рис. 9. Мас-спектр другої модельної суміші «Бі-септиму» через 52 дні після розчинення

На мас-спектрі суміші самого препарату «Бі-септим» і аскорбінової кислоти, знятому в день розведення, наявні наступні іони: m/z 176,5 – належить молекулярному іону $[M]^+$ аскорбінової кислоти С, m/z 427,6, 444,1 і 461,2 – характерні піки окситетрацикліну, m/z 917,0 належить КМІ $[M+H]^+$ тілозину, m/z 906,0 також є характерним для цієї сполуки іоном, m/z 496,2 і 521,8 не ідентифіковані іони, які можуть належати іншим інгредієнтам препарату (рис. 10).

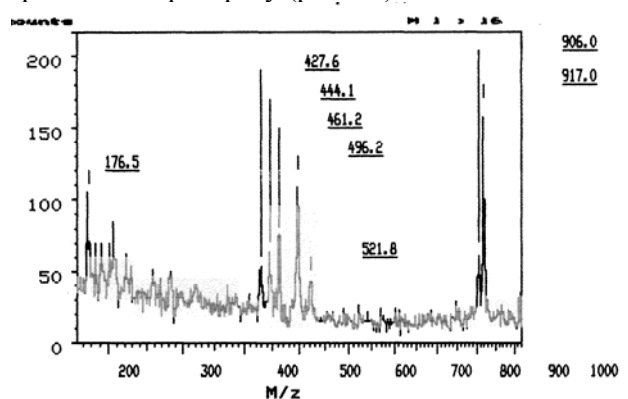


Рис. 10. Мас-спектр суміші самого препарату «Бі-септим» і аскорбінової кислоти, знятий у день розведення

На мас-спектрі суміші «Бі-септиму» та аскорбінової кислоти через 52 доби після розчинення наявний пік аскорбінової кислоти (m/z 176,9) і невеликий пік m/z 444,0 окситетрацикліну, характерні іони тілозину відсутні, з'являються нові піки m/z 774,3 та інші (рис. 11).

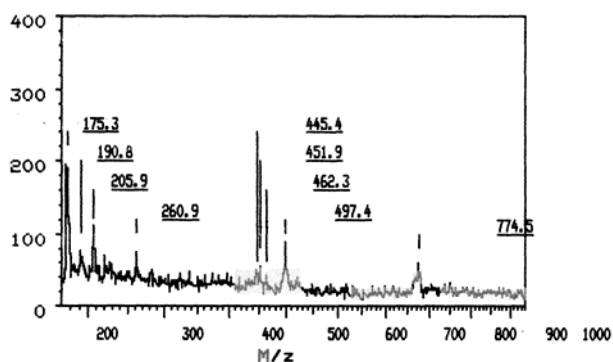


Рис. 11. Мас-спектр суміші «Бі-септиму» та аскорбінової кислоти через 52 доби після розчинення

Отже, як видно з отриманих методом ПДМС мас-спектрів, основних інгредієнтів препарату, а саме тілозину тартрату (рис. 1, 2) й окситетрацикліну (рис. 3, 4), ці сполуки протягом тривалого часу перебування в розчиненому стані (76 діб) суттєво не змінюються. Тобто, самі по собі вони є порівняно стійкими в розчині.

Динаміка зміни характеру мас-спектрів першої модельної суміші інгредієнтів «Бі-септиму» (тілозин+окситетрациклін) свідчить, що вже через 25 діб дані сполуки частково руйнуються, а

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Апатенко В. М., Горжеев В. М. Эмерджентные болезни и паразитоценозы // Зб. наук. праць Луганського НАУ: Ветеринарні науки. – 2003. – № 27/39. – С. 10–15.
2. Деклараційний патент 47720 А Україна, МПК G01N33/50. Спосіб визначення хімічної сумісності біологічно активних речовин за допомогою мас-спектрометрії / А. В. Лисиця, М. С. Мандигра (UA). – 2001085672; Заявлено 09.08.2001; Опубліковано 15.07.2002, Бюл. №7.
3. Епізоотичний стан птахівництва в Україні / О. Вержиховський, Ю. Колос, В. Титаренко [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2007. – №6. – С. 8–10.

через 68 діб визначаються лише слідові кількості тілозину (рис. 5–7).

Динаміка зміни мас-спектрів другої модельної суміші інгредієнтів «Бі-септиму» (тілозин + окситетрациклін + аскорбінова кислота) так само свідчить, що ця композиція в розчині є хімічно нестійкою; через 52 доби визначаються лише аскорбінова кислота й незначні кількості окситетрацикліну; тілозин практично повністю розкладається, з'являється низка нових піків (рис. 8, 9).

У свіжо розведеної композиції наданого зразка препарату «Бі-септим» і аскорбінової кислоти наявні всі основні біологічно активні сполуки (тілозин, окситетрациклін, аскорбінова кислота), через 52 доби визначаються лише аскорбінова кислота і незначні кількості окситетрацикліну, характерні піки тілозину відсутні (рис. 10, 11).

Висновки: 1. Основні активно діючі інгредієнти «Бі-септиму» в твердому агрегатному стані (водорозчинного порошок) є фармацевтично сумісними й можуть використовуватися в одному комплексному препараті.

2. Дана комбінація в розчиненому стані може зберігатися без руйнації близько 15 діб.

4. Лисиця А. В., Мандигра М. С., Дмитрієв І. М., [та ін.]. Мас-спектрометричний аналіз антгельмінтиків // Науковий вісник Львівської держ. академії вет. медицини ім. С. Гжицького. – 2001. – Т. 3, №2. – С. 89–91.
5. Мандигра М. С., Лисиця А. В., Дмитрієв І. М. Метод мас-спектрометрії як один із підходів до розробки і випробування нових лікувально-профілактичних препаратів // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2005. – Вип. 6. – № 3. – С. 259–264.
6. Хімічна сумісність біологічно активних речовин / А. В. Лисиця, С. А. Бялецький, М. С. Мандигра [та ін.]. – Рівне: ІЕ УААН, 1998. – 65 с.