

SEFTRİAKSON ÇÖZELTİLERİNİN STABİLİTESİ

Remzi TÖZÜN¹, Ayşe KARTANER², Şükran GEÇGİL²

ÖZET

Bu çalışmada, seftriakson (Rocephin) ile 1000-10,000 µg/ml arasındaki çeşitli konsantrasyonlarda yeni hazırlanmış distile su, kaynatılmış soğutulmuş distile su; çeşme suyu, kaynatılmış soğutulmuş çeşme suyu ve serum fizyolojik içerisinde hazırlanan ve pH'ları 5;6;7 değerlerine tamponlanmış 16 değişik numune hazırlanmış, oda ısısında, gün ışığında, karanlıkta ve buzdolabında 6 ay süre ile bekletilmiş ve meydana gelen fiziksel değişiklikler saptanmıştır.

Numunelerin bekletme süresi içindeki pH değişimlerinin 0.1-0.8 değerleri arasında olduğu ve yeni hazırlanmış numuneler ile oda ısısında bekletilenlerde renk değişimlerinin de renksizden turuncuya kadar değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. pH: 5 tamponu içinde hazırlanan çözeltilerde 0.8' e varan pH değişimleri, pH: 6'da 0.3-0.4, pH: 7' de ise 0.1 olarak saptanmıştır. Buna karşın pH: 7' de oda ısısı ve gün ışığında bekletilen numunelerde fiziksel bozunmanın pH: 5' e göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Başlangıçta renksiz veya çok hafif açık sarı ve berrak olan çözeltilerin renkleri koyu sarıya kadar değişmiş ve dipte çökelti oluşmuştur. Aynı konsantrasyonlarda distile su içinde hazırlanan numunelerin bulguları pH: 5' teki ile paralellik gösterirken; yüksek konsantrasyonlarda distile su, çeşme suyu ve kaynatılmış soğutulmuş çeşme suyu ile hazırlanan numuneler daha süratli bozunmuş; 6 ay sonunda turuncu renk ve dipte çok miktarda çökelti oluşmuştur. Serum fizyolojik içinde 2000 µg/ml konsantrasyonda hazırlanan numunenin pH değerinde 0.5' e kadar değişme olurken bekletme süresi sonunda renksizden çok açık sarıya dönen bir renk, dipte çok az çökelti görülmüştür.

Sonuç olarak; içerdiği çeşitli anyon ve katyonlar nedeni ile en hızlı bozunma çeşme suyu ile hazırlanan numunelerde, en yavaş bozunma da serum fizyolojik içinde hazırlanan numunelerde belirlenmiştir.

SUMMARY

The stability of ceftriaxone solutions.

In this study, 16 different samples of ceftriaxone (Rocephin) in concentrations of 1000-10,000 µg/ml in recently prepared distilled water, in boiled and cooled distilled water, in tap water, in boiled and cooled tap water and in serum physiologic which were buffered to 5;6;7, were kept in room temperature, in sunlight, in darkness and in the refrigerator for six months and the physical changes that occurred have been investigated.

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

(2) Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Nişantaşı, İstanbul.

Tablo 3. Seftriaksonun pH: 5 nötral fitalat tamponu içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan numunelerinde 6 ay içinde meydana gelen değişimler.

Numuneler	Numunelerin pH değerleri		Gözlemler		
	Taze hazırlanmış	Buzdolabında bekletilmiş	Değişmelerin başlangıç zamanı	Lab. ısısı ve gün ışığında bekletilmiş numuneler	Buzdolabında bekletilmiş numuneler
A ₁	5.1	5.8	3. gün	Açık sarı çözelti ve az çökelti	Çok açık sarı çözelti ve çok az çökelti
A ₂	5.3	6.0	2. gün	Kirli sarı çözelti ve çökelti	Açık sarı çözelti ve az çökelti
A ₃	5.4	6.1	1. gün	Koyu sarı çözelti ve çökelti	Sarı çözelti ve çökelti

Tablo 4. Seftriaksonun pH: 6 fosfat tamponu içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan numunelerinde 6 ay içinde meydana gelen değişimler.

Numuneler	Numunelerin pH değerleri		Gözlemler		
	Taze hazırlanmış	Buzdolabında bekletilmiş	Değişmelerin başlangıç zamanı	Lab. ısısı ve gün ışığında bekletilmiş numuneler	Buzdolabında bekletilmiş numuneler
B ₁	6.0	6.3	3. gün	Açık sarı çözelti ve az çökelti	Çok açık sarı çözelti ve çok az çökelti
B ₂	6.0	6.3	2. gün	Kirli sarı çözelti ve çökelti	Açık sarı çözelti ve az çökelti
B ₃	6.0	6.4	1. gün	Koyu sarı çözelti ve çökelti	Sarı çözelti ve çökelti

Tablo 5. Seftriaksonun pH: 7 fosfat tamponu içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan numunelerinde 6 ay içinde meydana gelen değişimler.

Numuneler	Numunelerin pH değerleri		Gözlemler		
	Taze hazırlanmış	Buzdolabında bekletilmiş	Değişmelerin başlangıç zamanı	Lab. ısısı ve gün ışığında bekletilmiş numuneler	Buzdolabında bekletilmiş numuneler
C ₁	7.0	7.1	3. gün	Açık sarı çözeltili ve az çökelti	Çok açık sarı çözeltili ve çok az çökelti
C ₂	7.0	7.1	1. gün	Kirli sarı çözeltili ve çökelti	Açık sarı çözeltili ve az çökelti
C ₃	7.0	7.1	1. gün	Koyu sarı çözeltili ve çökelti	Sarı çözeltili ve çökelti

Tablo 6. Seftriakson' un kaynatılıp soğutulmuş distile su içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan numunelerinde 6 ay içinde meydana gelen değişimler.

Numuneler	Numunelerin pH değerleri		Gözlemler ^X		
	Taze hazırlanmış	Buzdolabında bekletilmiş	Değişmelerin başlangıç zamanı	Lab. ısısı ve gün ışığında bekletilmiş numuneler	Buzdolabında bekletilmiş numuneler
D	6.4	7.1	24. gün	Açık sarı çözeltili ve az çökelti	Çok açık sarı çözeltili ve çok az çökelti
E	6.4	7.2	17. gün	Açık sarı çözeltili ve çökelti	Çok açık sarı çözeltili ve çok az çökelti
F	6.5	7.2	13. gün	Sarı çözeltili ve çökelti	Açık sarı çözeltili ve az çökelti
G	6.6	6.9	1. gün	Turuncu çözeltili ve çok miktarda çökelti	Koyu sarı çözeltili ve çökelti

^X Numunelerin renkleri ilk hazırlandığı zaman seftriakson konsantrasyonuna göre açık sarı ile sarı renk arasında değişmektedir.

Tablo 7. Seftriaksonun değişik özellikteki çözücüler içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanan numunelerinde 6 ay içinde meydana gelen gelişmeler.

Numuneler	Numunelerin pH değerleri		Gözlemler		
	Taze hazırlanmış	Buzdolabında bekletilmiş	Değişmelerin başlangıç zamanı	Lab. ısı ve gün ışığında bekletilmiş numuneler	Buzdolabında bekletilmiş numuneler
H	7.4	7.9	1. gün	Turuncu çözelti ve çok miktarda çökelti	Koyu sarı çözelti ve çökelti
I	8.2	8.0	1. gün	Turuncu çözelti ve çok miktarda çökelti	Koyu sarı çözelti ve çökelti
J	6.3	6.8	15. gün	Açık sarı çözelti ve az çökelti	Çok açık sarı çözelti

TARTIŞMA

3. jenerasyon sefalosporinlerden olan seftriakson yeni ve çok geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır, ancak incelenmeğe değer daha pek çok konu bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda seftriakson preparatlarında etken madde miktar tayini için polarografik (9), spektrofotometrik (8) ve likid kromatografi (2) metodları kullanılmıştır. Ayrıca yüksek basınçlı sıvı kromatografisi tekniği ile maddenin hızlandırılmış stabilite çalışmaları yapılmış, aktivasyon enerjisi hesaplanmış, yarılanma ömrü ve son kullanma tarihi hesaplanmış (1), maddenin normal infüzyon çözeltisi içinde kullanılabileceği sonucu belirlenmiştir. Maddenin, %5 dekstroz çözeltisi içinde stabilitesi üzerine saklama sıcaklığı ve süresinin etkisi araştırılmış ve 50 ml hacimli plastik torbalardaki %5' lik injeksiyonluk dekstroz çözeltileri içinde hazırlandığında oda sıcaklığında 4°C veya 20°C da iki hafta stabil olduğu belirlenmiştir (5).

Seftriakson sodyum intravenöz solusyonlarının %5 ve 10' luk dekstroz solusyonları ile litrede 20 miliekiyalan KCl içeren %5 dekstroz-%0.2 NaCl, %5 dekstroz-%0.45 NaCl, litrede 10 miliekiyalan KCl içeren %5 dekstroz, laktatlı Ringer solusyonu, %0.9 veya %20 dekstroz-%2.2 aminoasid solusyonları elektrolitlerle karıştırıldığında 20°C' de takriben 48 saat ve 4°C' de 96 saat dayanıklı olduğu saptanmıştır (4).

İlaçların özellikle solusyon halinde en süratli olarak bozunduğu; ısı ve ışık etkisi ile de süratli bir bozunma gösterdiği, bozunmanın etken madde konsantrasyonu ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Solusyonlarda kullanılan sıvı ve vasatın pH' sı da bozunma üzerine etkili olmaktadır. Solusyonlarda bozunma sonucu genellikle renk değişikliği meydana gelmektedir. Seftriaksonun yıkama solusyonları ve injeksiyonluk solusyonları halinde kullanılması anında stabilitesi büyük önem kazanmaktadır. Bu nedenle kimyasal yapısı nedeni ile kolay bozunabilen bir yapıya sahip olan seftiaksonun bozunma şartlarını incelemek amacı ile 1000, 2000, 4000 ve 10,000 µg/ml konsantrasyonlarda değişik pH değerlerine tamponlanmış çözücüler ile çeşme suyu, distile su ve serum fizyolojik içinde hazırlanan 16 değişik solusyonu da oda ısısında, gün ışığında, karanlıkta ve buzdolabında 6 ay süre ile bekletilmiştir.

Numunelerin, bekletme süresi içindeki pH değişimlerinin 0.1-0.8 değerleri arasında olduğu ve renk değişimlerinin de renksizden turuncuya kadar değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. pH: 5 tamponu içinde hazırlanan çözeltilerde 0.8 değerine varan pH değişimleri, pH: 6' da 0.3-0.4, pH: 7' de ise 0.1 olarak saptanmıştır. Buna karşın pH: 7' de oda ısısı ve gün ışığında bekletilen numunelerde fiziksel bozunmanın pH:5' e göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Başlangıçta renksiz veya çok hafif açık sarı ve berrak olan çözeltilerin renkleri koyu sarıya kadar değişmiş ve dipte çökelti oluşmuştur. Aynı konsantrasyonlarda distile su içinde hazırlanan numunelerin bulguları pH: 5' teki ile paralellik gösterirken; artan konsantrasyonlarda distile su, çeşme suyu ve kaynatılmış soğutulmuş çeşme suyu ile hazırlanan numuneler daha süratli bozunmuş; 6 ay sonunda turuncu renk ve dipte çok miktarda çökelti oluşmuştur. Numunelerde zamanla meydana gelen pH değişiklikleri, renginin açık sarıdan koyu sarıya doğru değişimi ve çökelti oluşumu ile birlikte meydana gelmektedir.

Bulgularımıza göre; Smith (5) tarafından %5' lik dekstroz injeksiyonluk çözeltilinde iki hafta stabil olduğu belirlenen seftiaksonun serum fizyolojik içinde 2000 µg/ml konsantrasyonda hazırlanan numunenin pH değerinde 0.5 kadar değişme saptanmış, 6 aylık bekletme süresi sonunda renksizden çok açık sarıya dönen bir renk ve dipte çok az bir çökelti gözlenmiş ve denenen 16 numune arasında en stabil olduğu belirlenmiştir. Bu durum literatür için bir yenilik olmaktadır.

Buna karşın bulgularımızda içerdiği çeşitli anyon ve katyonlar nedeni ile en hızlı bozunma çeşme suyu ile hazırlanan numunelerde belirlenmiştir.

T e ş e k k ü r

Yazarlar, çalışmada kullanılan seftiakson numunesini temin eden Roche İlaçları A.Ş. Levent-İstanbul firması yetkililerine teşekkürlerini sunar.

KAYNAKLAR

- 1- Barbero JR, Marino E L, Dominguez G A: Accelerated stability studies on Rocephin by high-efficiency liquid chromatography, *Int J Pharm* 19: 199 (1984).
- 2- Fed Regist: Antibiotic drugs; sterile ceftriaxone sodium, *Fed Regist* 50 (49): 9998 (1985).

- 3- Ghosen V, Chamali R, Bar-Moshe O, Steiner P: Clinical study of rocephin, 3rd generation cephalosporin, in various septicaemias, *Chemotherapy* 27 (Suppl): 100 (1981).
- 4- Nahata M C: Stability of ceftriaxone sodium in intravenous solutions, *Am J Hosp Pharm* 40: 2193 (1983).
- 5- Smith B R: Effect of storage temperature and time on stability of cefmenoxime, ceftriaxone and cefotetan in 5% dextrose injection, *Am J Hosp Pharm* 40: 1024 (1983).
- 6- Steele R W, Bradsher W: Ceftriaxone therapy of meningitis and serious infections in children and neonates. *22nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstr 317, Amer Soc Microbiol, Washington (1982).
- 7- Stoeckel K: Pharmacokinetics of rocephin, a highly active new cephalosporin with an exceptionally long biological half-life, *Chemotherapy* 27 (Suppl 1): 42 (1981).
- 8- Şengün F I, Ulaş K: Optimum conditions for the determination of selected cephalosporins utilizing Hg (II)-imidazole method, *J Fac Pharm İstanbul* 20: 113 (1984).
- 9- Şengün F I, Ulaş K, Fedai I: Polarographic behavior of ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime and ceftizoxime and assay of their formulations, *J Pharm Biomed Anal* 3: 191 (1985).
- 10- Tan J S, Salstrom J, File T M: Diffusibility of the newer cephalosporins into human interstitial fluid, *Am J Med* 77: 33 (1984).
- 11- Verbist L, Verhaegen J: In vitro activity of Ro 13-9904, a new β -lactamase stable Cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 19: 222 (1981).
- 12- Wise R, Andrews J M: A comparison of pharmacokinetics and tissue penetration of ceftriaxone, moxolactam and cefotaxime, *Eur J Clin Microbiol* 2: 505 (1983).