

Короткострокова фізико-хімічна стабільність сумішей протитуберкульозних препаратів для внутрішньовенного введення

Кужко М.М.¹, Тлустова Т.М.¹, Денисов О.С.², Спринсян Т.А.², Шуха Ю.В.³

1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна.

2. ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» INCURE, Україна.

3. ТОВ «Юрія-Фарм», Україна.

Конфлікт інтересів: ТОВ «Юрія-Фарм» надала авторам даного дослідження препарати з діючими речовинами етамбутол, ізоніазид, моксифлоксацин, натрію хлорид та левофлоксацин в якості зразків на безоплатній основі.

МЕТА. Оцінка стабільності сумішей протитуберкульозних препаратів для внутрішньовенного введення, що використовуються у схемах лікування чутливого та резистентного туберкульозу в часі та за умов, наближених до умов використання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Досліджувані комбінації: етамбутол + ізоніазид у різних концентраціях, етамбутол + левофлоксацин, етамбутол + моксифлоксацин. У дослідженні стабільності відбирались зразки для аналізу зовнішнього вигляду, рН і концентрації лікарських засобів в задані моменти часу (відразу після змішування, через 16 та 24 години).

РЕЗУЛЬТАТИ. Хроматографічне дослідження доводить відсутність хімічної взаємодії між активними фармацевтичними інгредієнтами, високу фізико-хімічну стабільність сумішей до 24 годин зберігання в умовах, наближених до умов використання, окрім суміші ізоніазиду з етамбутолом, в якій рекомендовано зменшити термін зберігання до 16 годин у зв'язку зі складністю інтерпретації і походження потенційних домішок.

ВИСНОВКИ. Наведені результати свідчать про можливість одночасного введення суміші ЛЗ ізоніазид та етамбутол за умови приготування суміші не більш ніж за 16 годин до введення та сумішей етамбутол + левофлоксацин та етамбутол + моксифлоксацин за умови приготування суміші не більш ніж за 24 годин до введення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: внутрішньовенні протитуберкульозні препарати, сумісність, фізико-хімічна стабільність.

Short-term physical and chemical stability of mixtures of anti-tuberculosis drugs for intravenous administration

Kuzhko M. M.,¹ Tlustova T. M.,¹ Denysov O. S.,² Sprynsian T. A.,² Shukha Yu. V.³

1. State Enterprise "National Institute for Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

2. "Communicable Diseases Intensive Care Association" Civic Union, INCURE, Ukraine.

3. Yuria-pharm LLC, Ukraine

CONFLICT OF INTERESTS: Yuria-pharm LLC, provided the authors of this study, drugs with active substances ethambutol, isoniazid, moxifloxacin, sodium chloride and levofloxacin as samples for free.

PURPOSE. To evaluate the stability of mixtures of anti-tuberculosis drugs for intravenous administration used for treatment of sensitive and resistant tuberculosis in time and in conditions close to the conditions of the use.

MATERIALS AND METHODS. Studied combinations: ethambutol + isoniazid in various concentrations, ethambutol + levofloxacin, ethambutol + moxifloxacin. In the stability study, samples were taken for analysis of the appearance, pH and concentration of drugs at specified times (immediately after mixing, after 16, and 24 hours).

RESULTS. The results of the chromatographic study indicate the absence of chemical interaction between the active pharmaceutical ingredients, high physical and chemical stability of the mixtures for up to 24 hours of storage under conditions close to the conditions of use, except the mixture of isoniazid with ethambutol, in which it is recommended to reduce the storage term to 16 hours due to the complexity of interpretation and the nature of potential impurities.

CONCLUSIONS. Study results indicate the possibility of simultaneous administration of a mixture of isoniazid and ethambutol when the preparation of the mixture was not more than 16 hours prior to administration and mixtures of ethambutol + levofloxacin and ethambutol + moxifloxacin with the preparation of the mixture no more than 24 hours before administration.

KEY WORDS: intravenous anti-tuberculosis drugs, compatibility, physical and chemical stability.

Краткосрочная физико-химическая стабильность смесей противотуберкулезных препаратов для внутривенного введения

Кужко М.М.¹, Тлустова Т.М.¹, Денисов А.С.², Спринсян Т.А.², Шуша Ю.В.³

1. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина.

2. ГС «Ассоциация по интенсивному лечению инфекционных заболеваний» INCURE, Украина.

3. ООО «Юрия-Фарм», Украина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: ООО «Юрия-Фарм» предоставила авторам данного исследования препараты с действующими веществами этамбутол, изониазид, моксифлоксацин, натрия хлорид и левофлоксацин в качестве образцов на безоплатной основе.

ЦЕЛЬ. Оценка стабильности смесей противотуберкулезных препаратов для внутривенного введения, используемых в схемах лечения чувствительного и резистентного туберкулеза во времени и в условиях, приближенных к условиям использования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследуемые комбинации: этамбутол + изониазид в различных концентрациях, этамбутол + левофлоксацин, этамбутол + моксифлоксацин. В исследовании стабильности отбирались образцы для анализа внешнего вида, pH и концентрации лекарственных средств в заданные моменты времени (сразу после смешивания, через 16 и 24 часа).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Хроматографическое исследование доказывает отсутствие химического взаимодействия между активными фармацевтическими ингредиентами, высокую физико-химическую стабильность смесей до 24 часов хранения в условиях, приближенных к условиям использования, кроме смеси изониазида с этамбутолом, в которой рекомендуется уменьшить срок хранения до 16 часов в связи со сложностью интерпретации и происхождения потенциальных примесей.

ВЫВОДЫ. Приведенные результаты свидетельствуют о возможности одновременного введения смеси лекарственных и изониазид и этамбутол при приготовления смеси не более чем за 16 часов до введения и смесей этамбутол + левофлоксацин и этамбутол + моксифлоксацин при приготовления смеси не более чем за 24 часов до введения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутривенные противотуберкулезные препараты, совместимость, физико-химическая стабильность.

Вступ. Туберкулез лишається однією з найбільших проблем сучасної медицини. У 2016 році було зареєстровано 6,3 мільйони нових випадків захворювання на туберкулез (у порівнянні з 6,1 мільйонами в 2015 році), що складає лише 61% від оцінюваної захворюваності (10,4 мільйонів нових випадків на рік) [1].

Схеми лікування туберкульозу містять від 3 до 8 і більше протитуберкульозних препаратів, які пацієнт має приймати одночасно [2-4]. У переважній більшості випадків лікування туберкульозу проводиться пероральними формами препаратів – таблетками та капсулами. Але у деяких ситуаціях, наприклад, при важкому стані пацієнта, наявності супутньої патології, що уражує ШКТ (системні мікози при ВІЛ-інфекції, оперований ШКТ), синдромі мальабсорбції, виникненні побічних явищ з боку системи травлення, необхідним є використання парентеральних форм протитуберкульозних засобів [2-4]. Внутрішньовенне крапельне введення лікарських засобів є високоефективним способом доставки ліків в організм пацієнта [5-7]. Але даний метод також має і свої обмеження, одним з яких є тривалість проведення інфузії. Особливо цей фактор ускладнює використання внутрішньовенних препаратів у фтизіатрії, коли необхідно послідовно провести декілька інфузій, кожна з яких триває від 30 хвилин до 1,5 годин (в залежності від об'єму інфузії та препарату). Можливість комбінувати протитуберкульозні засоби в одному флаконі дозволила б значно скоротити час інфузії, та полегшити роботу медперсоналу, покращити переносимість процедури і якість життя пацієнтів.

Саме тому метою нашого дослідження стало визначення фізико-хімічної стабільності комбінацій протитуберкульозних засобів для внутрішньовенного введення, які використовуються в сучасних схемах хіміотерапії чутливого та резистентного туберкульозу.

Матеріали і методи. Для проведення дослідження використовувались комерційні лікарські засоби:

ізоніазид, р-н д/ін'єкцій (Бітуб, 100 мг/мл, 5 мл, Юрія-Фарм, Україна, Серія: CV17/1-1 придатний до 12.2018), этамбутол, р-н д/ін'єкцій (Інбутол, 100 мг/мл, 20 мл, Юрія-Фарм, Україна, Серія: BF86/1-3 придатний до 11.2018), левофлоксацин, р-н д/інфузій (Лефлоцин, 5 мг/мл, 100 мл, Юрія-Фарм, Україна, Серія: AT455/1-5 придатний до 12.2017), моксифлоксацин, концентрат д/р-ну д/інфузій (Максіцин, 20 мг/мл, 20 мл, Юрія-Фарм, Україна, Серія: BQ46/1-1 придатний до 04.2018), натрію хлорид, р-н д/інфузій, (натрію хлорид 9 мг/мл, 200 мл, Юрія-Фарм, Україна, Серія: AA4215/1-1 придатний до 05.2018).

Якість відібраних для дослідження ЛЗ підтверджена відповідними сертифікатами якості.

Перелік сумішей ЛЗ, для яких визначалась відсутність хімічної взаємодії компонентів і фізико-хімічна стабільність у часі з вказанням вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів (АФ):

1. а) ізоніазид 300 мг/3 мл + этамбутол 1200 мг/12 мл + натрію хлорид 0,9% 200 мл,

б) ізоніазид 600 мг/6 мл + этамбутол 1200 мг/12 мл + натрію хлорид 0,9% 200 мл,

с) ізоніазид 900 мг/9 мл + этамбутол 2000 мг/20 мл + натрію хлорид 0,9% 200 мл.

2. а) этамбутол 1200 мг/12 мл + левофлоксацин 1000 мг/200 мл,

б) этамбутол 2000 мг/20 мл + левофлоксацин 1000 мг/200 мл.

3. а.) этамбутол 1200 мг/12 мл + моксифлоксацин 400 г/20 мл + натрію хлорид 0,9% 200 мл,

б.) этамбутол 2000 мг/20 мл + моксифлоксацин 400 г/20 мл + натрію хлорид 0,9% 200 мл.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікарські засоби були змішані в співвідношеннях, що відповідають вмісту зазначених АФІ в суміші визначеного складу.

Відбір проб. У дослідженні стабільності відбиралися зразки для аналізу зовнішнього вигляду, рН і концентрації лікарських засобів в задані моменти часу (відразу після змішування, через 16 та 24 години).

У зазначений час зміни кольору, прозорість та наявність осаду оцінювалися на світлому і темному фонах. Також в цей самий час рН кожної суміші вимірювали з використанням цифрового вимірювача рН Metrohm-744 (Metrohm AG, Switzerland).

Суміші 24 години перебували в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60% RH).

Відібрані проби перевірялися за визначеними показниками, що характеризують стабільність суміші з використанням високоефективної рідинної хроматографії.

Зразки з кожної суміші аналізували в трьох послідовних повторях.

Показники, що взяті за основу оцінки взаємодії між компонентами суміші та стабільності суміші в часі:

Ідентифікація компонентів суміші (АФІ). Для кожної суміші розроблено високоспецифічну хроматографічну методику – високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Ідентифікація здійснювалася шляхом порівняння часу утримання визначуваної речовини в випробуваній суміші, з часом утримання цієї самої речовини в стандарті.

Кількісне визначення вмісту основних діючих речовин в суміші. Є основним показником, що дозволяє зробити висновок про відсутність хімічної взаємодії між компонентами, відсутність розпаду компонентів, відсутність виникнення додаткових домішок, якщо в результаті змішування і під час зберігання кількісний вміст АФІ залишається незмінним, а можливі незначні зміни входять в межі похибок методик.

Визначення додаткових характеристик сумішей: рН, відсутність осаду, зовнішній вигляд розчину. Осад не повинен утворюватись, рН має бути в межах фізіологічно припустимих для пацієнта норм.

Аналіз сумішей ізоніазид + етамбутол

Хроматографічна система.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm розміром 2.1 x 50 mm,

Детектор: UV

Довжина хвилі: 210 nm.

Температура термостата колонки: 40 °C

Швидкість руху фази: 0,25 мл/хв

Обробка результатів: Розраховували вміст активних фармацевтичних інгредієнтів у відсотках, виходячи з площ піків, що відповідають етамбутолу і ізоніазиду для довжини хвилі 210 nm.

$$X = \frac{S_{sam}}{S_{ref}} \cdot 100\%$$

де:

X – вміст активного фармацевтичного інгредієнта в суміші, %

S_{sam} – площа піку, що відповідає вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в суміші з хроматограм випробуваного розчину.

DOI: 10.32902/2663-0338-2018-18-1-13-18

S_{ref} – площа піку, що відповідає вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в суміші з хроматограм розчину порівняння.

Аналіз сумішей етамбутол + левофлоксацин

Хроматографічна система.

Колонка: Waters Symmetry C8, 4.6 x 250 mm з розміром часток 5 μm

Детектор: UV

Довжина хвилі: 320 nm.

Температура термостата колонки: 30 °C

Швидкість руху фази: 0,5 мл/хв

Обробка результатів: Розраховували вміст активних фармацевтичних інгредієнтів у відсотках, виходячи з площ піків, що відповідають етамбутолу і левофлоксацину для довжини хвилі 320 nm.

$$X = \frac{S_{sam}}{S_{ref}} \cdot 100\%$$

де:

X – вміст активного фармацевтичного інгредієнта в суміші, %

S_{sam} – площа піку, що відповідає вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в суміші з хроматограм випробуваного розчину

S_{ref} – площа піку, що відповідає вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в суміші з хроматограм розчину порівняння.

Аналіз сумішей етамбутол + моксифлоксацин

Хроматографічна система.

Колонка: Intersil ODS-3 C18, 4,6 x 250 mm з розміром часток 5 μm , або інша, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи.

Детектор: UV

Довжина хвилі: 320 nm.

Температура термостата колонки: 40 °C

Швидкість руху фази: 0,8 мл/хв

Обробка результатів: Розраховували вміст активних фармацевтичних інгредієнтів у відсотках, виходячи з площ піків, що відповідають моксифлоксацину і етамбутолу для довжини хвилі 320 nm.

$$X = \frac{S_{sam}}{S_{ref}} \cdot 100\%$$

де:

X – вміст активного фармацевтичного інгредієнта в суміші, %

S_{sam} – площа піку, що відповідає вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в суміші з хроматограм випробуваного розчину

S_{ref} – площа піку, що відповідає вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в суміші з хроматограм розчину порівняння.

Результати та обговорення.

Стабільність розчинів ізоніазид + етамбутол.

Визначення зміни рН. Лікарські засоби ізоніазид та етамбутол були змішані в 0,9% р-ні натрію хлориду в співвідношенні, що відповідає суміші складу 2000 мг АФІ етамбутолу та 900 мг АФІ ізоніазиду.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Через 24 години зберігання в умовах, наближених до умов використання, не було помітних змін зовнішнього вигляду, кольору або прозорості розчинів в будь-якому з зразків. Видимий осад не утворювався.

Відразу після змішування в суміші визначено рН. Суміш 24 години перебувала в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60 % RH) (таблиця 1).

Табл. 1. Зміна рН суміші ізоніазид 900 мг + етамбутол 2000 мг в часі

№ зразка	рН	рН
	Відразу після змішування	Через 24 години після змішування
1	5,00	4,99
2	5,00	4,99
3	5,00	5,00
Середнє	5,00	4,99

Як видно з наведених даних, зміна рН суміші за 24 години складає 0,1% від початкового значення. Ця зміна є незначною.

Кількісне визначення АФІ в суміші ізоніазид + етамбутол в різних співвідношеннях відразу після змішування і через 16 годин. Лікарські засоби ізоніазид та етамбутол були змішані в 0,9% р-ні хлориду натрію в співвідношенні 300 мг АФІ ізоніазиду та 1200 мг АФІ етамбутолу, 600 мг АФІ ізоніазиду та 1200 мг АФІ етамбутолу, а також 900 мг АФІ ізоніазиду та 2000 мг АФІ етамбутолу. Відібрані кількості суміші для визначення вмісту основних діючих речовин: етамбутолу (Е) і ізоніазиду (Н) відповідно з розробленою методикою, кількісно визначено вміст Н і Е одразу після змішування та через 16 годин після змішування. Суміш 16 годин перебувала в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60 % RH).

Методику розроблено на основі методики кількісного визначення Е за USP з використанням рідинної хроматографії PhEur 2.2.29.

Табл. 2. Зміни вмісту компонентів суміші ізоніазид + етамбутол в часі (M±m;%)

№	Співвідношення АФІ Н: АФІ Е	Назва компоненту суміші	Вміст компонента в суміші	Вміст компонента в суміші
			Відразу після змішування	Через 16 годин після змішування
1	300:1200 та 600:1200	ізоніазид (Н)	(95,81±0,31) %	(99,96±2,03) %
		етамбутол (Е)	(108,16±0,54) %	(108,19±0,40) %
2	900:2000	ізоніазид (Н)	(97,47±0,20) %	(100,05±0,14) %
		етамбутол (Е)	(109,02±0,37) %	(114,36±0,40) %

Як видно з наведених даних, зміна рН суміші за 24 години складає 0,1% від початкового значення. Це підтверджує високу стабільність суміші лікарських засобів.

Кількісне визначення АФІ в суміші етамбутол + левофлоксацин в різних співвідношеннях відразу після змішування, через 16 та 24 години. Лікарські засоби етамбутол та левофлоксацин змішані в співвідношенні що відповідає

Результати визначення наведено в таблиці 2.

Профіль потенційних домішок: Через 16 годин після змішування лікарських засобів виникли неідентифіковані домішки з RRT = 0,52 і RRT = 2,45 відносно часу утримання етамбутолу, виявлені на хроматограмах з площами 0,026 % і 0,019 % відносно сумарної площі піків.

Згідно наведених даних, суттєвих змін в кількісному складі компонентів суміші за 16 годин не відбулось. Виявлені домішки мають слабкий відгук за довжини хвилі 210 нм, за довжини хвилі 238 нм їх аналітичний сигнал вже відсутній, що з високою ймовірністю свідчить про низьку концентрацію цих неідентифікованих домішок в суміші.

Стабільність розчинів етамбутол + левофлоксацин

Визначення рН. Лікарські засоби етамбутол та левофлоксацин були змішані в співвідношенні, що відповідає суміші складу 2000 мг АФІ етамбутолу та 1000 мг АФІ левофлоксацину.

Через 24 години зберігання в умовах, наближених до умов використання, не було помітних змін зовнішнього вигляду, кольору або прозорості розчинів в будь-якому з зразків. Видимий осад не утворювався.

Відразу після змішування та через 24 години в суміші визначено рН. Суміш 24 години перебувала в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60 % RH) (таблиця 3).

Табл. 3. Зміна рН суміші етамбутол + левофлоксацин в часі

№	рН	рН
	Відразу після змішування	Через 24 години після змішування
1	4,90	4,90
2	4,90	4,91
3	4,90	4,91
Середнє	4,90	4,91

суміші складу 2000 мг АФІ етамбутолу та 1000 мг АФІ левофлоксацину.

Відібрані кількості суміші для визначення вмісту основних діючих речовин: етамбутолу і левофлоксацину відповідно з розробленою методикою, кількісно визначено вміст левофлоксацину і етамбутолу одразу після змішування, через 16 та 24 години після змішування.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методику розроблено на основі методики кількісного визначення левофлоксацину за USP з використанням рідинної хроматографії PhEur 2.2.29.

Суміш 24 години перебувала в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60 % RH) (таблиця 4).

Табл. 4. Зміни вмісту компонентів суміші етамбутол + левофлоксацин в часі (M±m;%)

№	Час відбору проби	Вміст компонента в суміші левофлоксацин (Lfx)	Вміст компонента в суміші етамбутол (E)
1	Відразу після змішування	(100,66±1,87) %	(99,24±0,62) %
2	Через 16 годин після змішування	(100,01±3,67) %	(97,95±0,63) %
3	Через 24 години після змішування	(100,18±1,89) %	(98,40±0,16) %
	Середнє значення з CI	(100,28±0,84) %	(98,53±1,63) %
	RSD	0,274	0,542

Профіль потенційних домішок: Через 24 години після змішування лікарських засобів домішок не виявлено.

Як видно з наведених даних, змін в кількісному складі компонентів суміші за 24 години не відбулось. Високий вміст визначуваних компонентів відносно початкового вмісту і висока стабільність кількісного вмісту в часі підтверджує відсутність побічних продуктів взаємодії АФІ лікарських засобів.

Стабільність розчинів етамбутол + моксифлоксацин

Визначення рН. Лікарські засоби етамбутол та моксифлоксацин були змішані в 200 мл 0,9% р-ну натрію хлориду у співвідношенні, що відповідає суміші складу 2000 мг АФІ етамбутолу та 400 мг АФІ моксифлоксацину.

Через 24 години зберігання в умовах, наближених до умов використання, не було помітних змін зовнішнього вигляду, кольору або прозорості розчинів в будь-якому з зразків. Видимий осад не утворювався.

Відразу після змішування та через 24 години в суміші визначено рН. Суміш 24 години перебувала в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60 % RH) (таблиця 5).

Табл. 5. Зміна рН суміші етамбутол + моксифлоксацин в часі

№	рН Відразу після змішування	рН Через 24 години після змішування
1	4,20	4,10
2	4,20	4,13
3	4,18	4,10
Середнє	4,19	4,11

Табл. 6. Зміни вмісту компонентів суміші етамбутол + моксифлоксацин в часі (M±m;%)

№	Час відбору проби	Вміст компонента в суміші етамбутол (E)	Вміст компонента в суміші моксифлоксацин (Mfx)
1	Відразу після змішування	(99,82±0,27) %	(99,79±1,15) %
2	Через 16 годин після змішування	(100,63±0,56) %	(100,36±0,43) %
3	Через 24 години після змішування	(100,48±0,82) %	(100,16±0,46) %
	Середнє значення з CI	(100,31±1,07) %	(100,10±0,72) %
	RSD	0,431	0,289

Як видно з наведених даних, зміна рН суміші за 24 години складає 1,9% від початкового значення. Це підтверджує високу стабільність суміші лікарських засобів.

Кількісне визначення АФІ в суміші етамбутол + моксифлоксацин в різних співвідношеннях відразу після змішування, через 16 та 24 години. Лікарські засоби етамбутол та моксифлоксацин змішані у 200 мл 0,9% р-ну натрію хлориду в співвідношенні, що відповідає суміші складу 2000 мг АФІ етамбутолу та 400 мг АФІ моксифлоксацину.

Відібрані кількості суміші для визначення вмісту осад:

новних діючих речовин: етамбутолу і моксифлоксацину відповідно з розробленою методикою, кількісно визначено вміст левофлоксацину і етамбутолу одразу після змішування, через 16 та 24 години після змішування.

Методику розроблено на основі методики кількісного визначення моксифлоксацину за USP з використанням рідинної хроматографії PhEur 2.2.29.

Суміш 24 години перебувала в умовах, наближених до умов використання (кімнатна температура і вологість повітря 60 % RH) (таблиця 6).

DOI: 10.32902/2663-0338-2018-18-1-13-18

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Профіль потенційних домішок: Через 24 години після змішування лікарських засобів домішок не виявлено.

Як видно з наведених даних, змін в кількісному складі компонентів суміші за 24 години не відбулось. Високий вміст визначуваних компонентів відносно початкового вмісту і висока стабільність кількісного вмісту в часі підтверджує відсутність побічних продуктів взаємодії АФІ лікарських засобів.

Висновки

1. За 24 години зберігання в умовах, наближених до умов використання, не було помітних змін зовнішнього вигляду, кольору або прозорості розчинів усіх досліджуваних сумішей протитуберкульозних препаратів. Видимий осад не утворювався. Це свідчить про фізичну сумісність компонентів у сумішах.

2. Зміни рН в усіх досліджуваних сумішах за 24 години зберігання в умовах, наближених до умов використання, є незначними, що свідчить про високу стабільність сумішей.
3. У сумішах комбінацій протитуберкульозних препаратів, що вивчалися, спостерігається відсутність хімічної взаємодії між АФІ, висока стабільність до 16 годин зберігання суміші ізоніазид + етамбутол, та до 24 годин зберігання сумішей етамбутол + левофлоксацин та етамбутол + моксифлоксацин.
4. Наведені результати свідчать про можливість одночасного введення суміші ЛЗ ізоніазид та етамбутол за умови приготування суміші не більш ніж за 16 годин до введення та сумішей ЛЗ етамбутол + левофлоксацин та етамбутол + моксифлоксацин за умови приготування суміші не більш ніж за 24 годин до введення.

REFERENCES / ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva 2017.
2. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva. 2017.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011.
4. World Health Organization. Target regimen profiles for TB treatment: candidates: rifampicin-susceptible, rifampicin-resistant and pan-TB treatment regimens. 2016.
5. Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, Apriani L, Achmad TH, van der Ven AJ, Borm G, Aarnoutse RE, van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan;13(1):27-35. doi:10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
6. Kuzhko MM, Butov DO, Hulchuk NM. Clinical Case of Using Intravenous Forms of Anti-Tuberculosis Drugs to Improve the Treatment Efficiency of Tuberculosis in Patients with Malabsorption Syndrome. *J Pulm Respir Med* 2015, 5:4.
7. Bento J, Duarte R, Brito MC, Leite S, Lobato MR, Caldeira Mdo C, Carvalho A. Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2010 Sep 29;2010. pii: bcr1220092554. doi:10.1136/bcr.12.2009.2554.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Кужко Михайло Михайлович

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу. Д. мед. н., професор
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна, kuzhko@ukr.net

Mykhailo M. Kuzhko

SO "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovskyi NAMS of Ukraine". Leading researcher of drug-resistant tuberculosis department. Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine, kuzhko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2018-18-1-13-18