

М.В. Здрайковська, Т.В. Торхова

ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ВПЛИВУ РЕАКЦІЇ СЕРЕДОВИЩА І ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМУ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ «СОРБІЦИН»

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: поліелектролітний інфузійний розчин, величина рН розчину, стерилізація, оптична густина, коефіцієнт світлопропускання, глюкоза, 5-оксиметилфурфурол.

Ключевые слова: полиэлектролитный инфузионный раствор, величина рН раствора, стерилизация, оптическая плотность, коэффициент светопропускания, глюкоза, 5-оксиметилфурфурол.

Key words: polyelectrolytical infusion solution, value pH, sterilization, absorbancy, transparency coefficient, glucose, 5-oxymethylfurfural.

Наведено результати досліджень впливу рН середовища і режиму стерилізації на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину з глюкозою і сорбітолом «Сорбіцин». Визначено оптимальні межі величини рН розчину до стерилізації, у яких глюкоза піддається найменшій термодеструкції (5,1–5,5).

Представлены результаты исследований влияния рН среды и режима стерилизации на стабильность полиэлектролитного инфузионного раствора с глюкозой и сорбитолом «Сорбицин». Установлены оптимальные пределы величины рН раствора до стерилизации, при которых глюкоза поддается наименьшей термодеструкции (5,1–5,5).

The results of research of the complex influence of environment reaction and temperature condition of sterilization on the stability of polyelectrolytical infusion solution «Gorbicin» were presented in this article. The optimum limits of pH solution before sterilization at which glucose is underwent the least thermal destruction were set (5,1–5,5).

Нині немає жодної галузі клінічної медицини, де не застосовували інфузійну терапію плазмозамінними розчинами. Особливо широко цей метод використовують реаніматологи і анестезіологи, хірурги й акушері-гінекологи [2]. Інфузійна терапія має різноплановий вплив на організм. Характер цього впливу залежить від препарату, його обсягу, швидкості й шляху введення, а також від функціонального стану основних систем життєдіяльності організму. Тому інфузійні розчини можна віднести до життєво необхідних препаратів [3]. В основі інфузійної терапії лежить тривале парентеральне введення в організм значних об'ємів лікарських препаратів – стерильних, апірогенних водних розчинів або емульсій, що не містять антимікробних консервантів і зазвичай є ізотонічними відносно плазми крові [1].

Сьогодні в Україні асортимент таких інфузійних лікарських засобів обмежений, тому для вирішення проблем вітчизняної медицини необхідно створювати високоефективні якісні інфузійні розчини, розширюючи у такий спосіб асортимент вітчизняних препаратів цієї групи [5].

МЕТА РОБОТИ

Визначення впливу температури і реакції середовища, добір оптимальної величини рН для зменшення термодеструкції глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині «Сорбіцин».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження є інфузійний розчин «Сорбіцин», що містить іони натрію, калію, магнію, цинку, хлорид-, ацетат- і фосфат-іони, глюкозу і сорбітол.

Після термічної стерилізації розчинів, що містять глюкозу, відбувається значне зменшення величини рН середовища.

Це пояснюється процесами деструкції глюкози з утворенням таких органічних кислот, як гліколева, піровиноградна, мурашина тощо [4]. Інформація відносно значення рН розчинів з глюкозою різна і не однозначна. Так, Британська й Американська фармакопеї встановлюють значення рН розчинів, що містять глюкозу, від 3,5 до 6,5 [6,8]. Польська фармакопея зазначає, що значення рН має знаходитись у межах 4,0–6,0 [7].

Згідно Державної Фармакопеї України, значення рН розчину глюкози і розчину глюкози з натрію хлоридом для інфузій повинна бути у межах 3,5–6,5 [1]. Тому для вивчення впливу температури і рН середовища на термодеструкцію глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині виготовлено 7 серій досліджуваного розчину з різними значеннями рН (від 4,31 до 6,5).

Після розчинення солей, глюкози й сорбітолу в розчині рН розчину становив 4,31. Таке значення рН обрано як вихідне. Отриманий розчин поділено на 7 рівних об'ємів і, шляхом додавання різної кількості 0,1 М розчину натрію гідроксиду до кожної з 6 серій, отримано розчини з величинами рН, наведеними у *табл. 1*.

Для виготовлення модельних серій досліджуваного розчину використовували воду для ін'єкцій з рН=5,53, у якій розчиняли інгредієнти (солі, глюкозу і сорбітол), стабілізатори не використовували. Розчин фільтрували крізь фільтр з розміром пор 0,22 мкм і розливали у контейнери зі скла марки МТО, закупорювали гумовими пробками (52–369/6 с), завальцьовували алюмінієвими ковпачками. З метою дослідження впливу температури й тривалості нагрівання на термодеструкцію розчину, кожен серію ділили на 2 частини. Першу стерилізували при 105°C протягом 45 хв, другу – при 120°C протягом 8 хв.

Таблиця 1

Величина рН модельних розчинів поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин» з додаванням 0,1 М розчину натрію гідроксиду

№	кількість доданого 0,1 М розчину NaOH, мл/100мл досл. р-ну	Значення рН до стерилізації
1	0	4,31
2	0,5	4,82
3	1,2	5,14
4	1,5	5,31
5	1,8	5,5
6	2	5,91
7	2,3	6,5

Критерії якості розчинів до й після стерилізації: забарвлення, запах, значення рН розчину, оптична густина й коефіцієнт світлопропускання. УФ-спектр і оптичну густина вимірювали за допомогою спектрофотометра «Cary 50» в діапазоні від 200 до 450 нм. Значення рН визначали рН-метром МР-220. Фотоелектроколориметром моделі КФК-2 встановлювали коефіцієнт світлопропускання. Забарвлення і запах визначали органолептично.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До стерилізації розчини прозорі й безбарвні, поглинання в УФ у ділянці спектра майже відсутнє, а коефіцієнт світлопропускання становив 100%.

Як показують експериментальні дані, представлені у *табл. 2*, після стерилізації відбувається зменшення рН у всіх серіях модельних розчинів, що пояснюється утворенням органічних кислот, кількість яких зростає з підвищенням температури стерилізації [4]. Найбільш суттєві зміни досліджуваної величини спостерігаються у розчинах з вихідним значенням рН 4,31 і 4,82 та 5,91 і 6,5, стерилізованих при 120°C 8 хв. Зі зменшенням вихідного рН в лужну сторону від 5,91 і 6,5 зменшення величини рН найбільш помітне й складає 0,31 і 0,91 одиниць рН відповідно.

Таблиця 2

Величина рН модельних розчинів поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин» до та після стерилізації при 105°C (45 хв) і при 120°C (8 хв)

№	рН до стерилізації	Після стерилізації при 105°C (45хв)		Після стерилізації при 120°C (8 хв)	
		величина рН	зміна рН	величина рН	зміна рН
1	4,31	3,78	0,53	3,71	0,6
2	4,82	4,54	0,28	4,45	0,37
3	5,14	5,05	0,09	4,88	0,26
4	5,31	5,24	0,07	5,19	0,12
5	5,5	5,43	0,07	5,41	0,09
6	5,91	5,62	0,29	5,6	0,31
7	6,5	5,65	0,85	5,59	0,91

Найменша зміна рН розчинів спостерігається в розчинах з вихідним значенням рН 5,14, 5,31, 5,5 і використанні більш м'якого температурного режиму стерилізації (105°C, 45 хв).

Отже, на основі наведених вище результатів можна зробити висновок, що зі збільшенням температурного режиму стерилізації і зменшенням вихідного рН у лужний бік відбувається суттєве зниження величини рН, що може свідчити про деструкцію глюкози у досліджуваному розчині з утворенням органічних кислот.

Руйнування глюкози у водних розчинах оцінюють за

концентрацією 5-оксиметилфурфуролу [4,6,8] вимірюванням оптичної густини, тому проведено визначення цієї величини у кожній із 7 модельних серій досліджуваного розчину одразу після стерилізації при двох температурних режимах, а також у процесі зберігання в природних умовах через 3 і 7 діб, при довжині хвилі 284 нм (смуга поглинання з максимумом 283±1 нм свідчить про утворення 5-оксиметилфурфуролу та споріднених сполук). Зміну оптичної густини в залежності від вихідного значення рН і режиму стерилізації розчинів наведено в *табл. 3*.

Таблиця 3

Зміна оптичної густини поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин», залежно від вихідного значення рН і режиму стерилізації

№	рН до стерилізації	Оптична густина при D284	
		після стерилізації при 105°C (45 хв)	після стерилізації при 120°C (8 хв)
1	4,31	0,653	1,523
2	4,82	0,628	1,485
3	5,14	0,555	1,215
4	5,31	0,548	1,183
5	5,5	0,569	1,210
6	5,91	0,671	1,842
7	6,5	0,723	2,104

Як видно з даних *табл. 3*, оптична густина при довжині хвилі 284 нм змінюється в залежності від вихідного рН і режиму стерилізації. Зокрема, при підвищенні вихідного значення рН від 4,31 до 5,5 оптична густина знижується й знову зростає при підвищенні рН від 5,5 до 6,5. Найменше значення оптичної густини відзначено в розчинах, що мали до стерилізації величину рН 5,14, 5,31 і 5,5. Крім того, при використанні жорсткішого режиму стерилізації (120°C, 8 хв) досліджувана величина збільшується у кожній модельній серії в декілька разів.

Залежність вмісту 5-оксиметилфурфуролу від вихідного значення рН і режиму стерилізації має подібний характер. Як видно з *рис. 1*, найменша кількість 5-оксиметилфурфуролу виявлена в діапазоні рН від 5,14 до 5,5 при використанні режиму стерилізації 105°C, 45 хв. Різке збільшення кількості 5-оксиметилфурфуролу відбувається в кожній серії при використанні стерилізації (120°C, 8 хв), що свідчить про посилення термодеструкції глюкози в модельних розчинах.

Отже, на основі аналізу експериментальних даних залежності оптичної густини і концентрації 5-оксиметилфурфуролу від реакції середовища й температурного режиму стерилізації, можна зробити висновок, що оптимальне значення рН до стерилізації для досліджуваного розчину знаходиться в межах 5,1–5,5 і при використанні більш м'якого температурного режиму стерилізації 105°C, 45 хв.

Результати спектрофотометричних досліджень підтверджуються і даними вимірювань коефіцієнту світлопропускання модельних розчинів через 1 і 15 діб і через місяць після стерилізації (*табл. 4*).

Прослідковується чітка залежність зміни коефіцієнту світлопропускання від вихідного значення рН. В інтервалі значень рН 4,31–4,82 відзначено суттєве падіння досліджуваної величини. Після стерилізації при 105°C

Залежність коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН і режиму стерилізації

рН до стерилізації	Коефіцієнт світлопропускання, %					
	після стерилізації		через 15 днів після стерилізації		через 30 днів після стерилізації	
	105°C 45 хв	120°C 8 хв	105°C 45 хв	120°C 8 хв	105°C 45 хв	120°C 8 хв
4,31	76	67,4	68,5	61	66,7	60,3
4,82	76,5	68	68,2	63,7	66,3	60,1
5,14	84,5	77,7	82,5	76,2	81,9	76
5,31	84	76,5	83,9	75	82,4	74,3
5,5	80,5	74,9	78,8	71,1	78	71
5,91	73	62,8	65,2	57	62,1	55,5
6,5	69,5	59	60,7	54,5	59,2	52,8

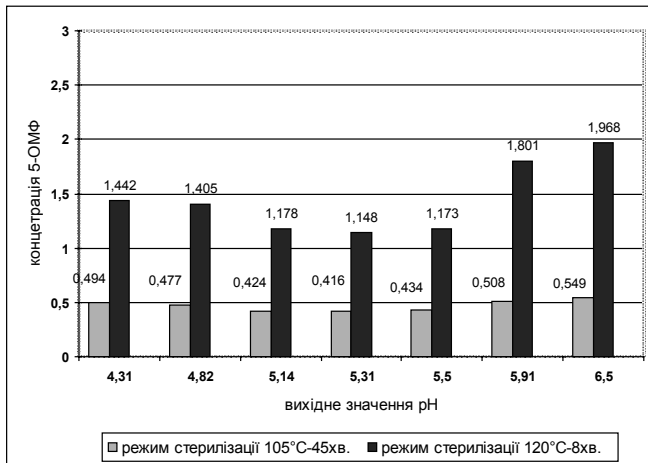


Рис. 1. Залежність концентрації 5-оксиметилфурфуролу від рН поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин» і режиму стерилізації.

протягом 45 хв коефіцієнт світлопропускання становить 76%, на 30 добу зберігання – 66%; при 120°C протягом 8 хв становить 67%, а на 30 добу зберігання – 60%. При збільшенні вихідного рН від 5,14 до 6,5 відбувається різке зниження показників коефіцієнту світлопропускання від 84,5% до 69,5% при стерилізації 105°C протягом 45 хв і від 77,7% до 59% при стерилізації 120°C протягом 8 хв.

При цьому особливо помітний вплив на зниження величини світлопропускання температурного режиму стерилізації. Так, при використанні режиму стерилізації 105°C протягом 45 хв мінімальне значення коефіцієнту світлопропускання спостерігається у серії з вихідним значенням рН 6,5, а у випадку використання більш жорсткого режиму 120°C протягом 8 хв суттєве зниження відбувається вже у серії з вихідним рН 5,5 і 5,9.

Отже, на основі результатів дослідження залежності величини коефіцієнту світлопропускання від вихідного значення рН і режиму стерилізації можна зробити висновок, що найкращі показники коефіцієнту світлопропускання відзначено в розчинах з вихідним значенням рН 5,14,

5,31, 5,5 і при застосуванні більш м'якого температурного режиму стерилізації 105°C протягом 45 хв, при якому спостережено мінімальне утворення забарвлених продуктів термічного розкладу глюкози.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено вплив величини рН і температури на розклад глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині «Сорбіцин». Встановлено, що термічна стерилізація призводить до зменшення рН розчинів, появи смуг поглинання з максимумом 283±1 нм, що свідчить про утворення 5-оксиметилфурфуролу та споріднених сполук.

2. Найменша кількість 5-оксиметилфурфуролу й найкращі показники величини коефіцієнту світлопропускання відзначено в розчинах з вихідними значеннями рН 5,14; 5,31; 5,5.

3. Враховуючи результати досліджень і дані спеціальної літератури про вплив величини рН на стабільність глюкози в інфузійних розчинах, оптимальне значення рН до стерилізації для поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин» знаходиться в межах від 5,1 до 5,5.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – 556 с.
2. Жидков Ю.Б. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых / Ю.Б. Жидков, Л.В. Колотило. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 302 с.
3. Полііонні електроліти з вуглеводами в інфузійній терпії / А.І. Терещинський, С.С. Борзунова, Р.С. Коритнюк, Т.В. Торхова та ін. // Фармацевтичний журнал. – 1990. – №1. – С. 25–29.
4. Терешкина О.И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О.И. Терешкина, И.В. Исаева // Фармация. – 1991. – №6. – С. 24–28.
5. Халева Е.Л. Инфузионные лекарственные препараты для парентерального питания на фармацевтическом рынке Украины / Е.Л. Халева, С.А. Тихонова, Л.А. Печенежская // Провизор. – 2005. – №12. – С. 13–14.
6. British Pharmacopoeia 1993. Volume I, II, III. – London: HMSO, 1993.
7. Farmakopea Polska 2008, wydanie VIII / Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 2008.
8. The United States Pharmacopoeia 30 – National Formulary 25 / The United States Pharmacopoeial Convention, 2007.

Відомості про авторів:

Здрайковська М.В., аспірант каф. фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Торхова Т.В., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Адреса для листування:

Здрайковська Магдалена Вадимівна. 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Тел.: (044) 205 49 56, (099) 944 83 74. E-mail: magdalena@inbox.vn.ua

Рецензенти: проф. С.И. Коваленко
проф. Р.С. Коритнюк
Поступила в редакцію 27.10.2010 г.