

УДК 615.014.4:615.456

*М.В.ЗДРАЙКОВСЬКА, аспірант, Т.В.ТОРХОВА, канд. фармацевт. наук, доцент
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шутика*

ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ І НАТРІЮ МЕТАБІСУЛЬФІТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕСТРУКЦІЇ В ІНФУЗІЙНОМУ РОЗЧИНІ З ГЛЮКОЗОЮ І СОРБІТОЛОМ “СОРБІЦИН”

Ключові слова: стабільність, окисно-відновні процеси, глюкоза, термодеструкція, температура, натрію метабісульфіт, УФ-спектр, 5-оксиметил-форфурол, величина рН, оптична густина, коефіцієнт світлопропускання

Стабільність є однією з основних умов забезпечення якості лікарських засобів як у процесі виготовлення, так і протягом зберігання. Причинами зміни активних компонентів у лікарських формах можуть бути окисно-відновні процеси, комплексоутворення, процеси гідролізу, фотохімічна деструкція та ін. [4].

В інфузійних розчинах з енергетичними субстратами відбуваються переважно окисно-відновні реакції під впливом температури, кисню, світла та ін. У результаті таких деструктивних змін можливе утворення терапевтично неактивних і навіть токсичних сполук. Досить часто такі перетворення супроводжуються зміною органолептичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей. Стабільність розчинів залежить від якості вихідних і допоміжних речовин, величини рН середовища, наявності кисню як у самому розчині, так і над ним, марки скла, контейнерів, закупорювальних матеріалів, режиму стерилізації, часу і тривалості зберігання та ін. [7].

Глюкоза і сорбітол піддаються розкладу в результаті окисно-відновних реакцій, але сорбітол у порівнянні з глюкозою має меншу реакційну здатність і більшу стійкість у процесі стерилізації [6]. На основі проведених наукових досліджень було встановлено, що сорбітол може стерилізуватися при температурі 120 °С понад 30 хв [2, 6].

Швидкість і ступінь розкладу глюкози залежить від тривалості і температури процесу стерилізації, наявності у розчинах глюкози різних катіонів, аніонів, величини рН, а також від її концентрації. Відомо, що при підвищеній температурі розчини глюкози піддаються термодеструкції з утворенням багатьох речовин, серед яких основним є 5-оксиметилфорфурол (5-ОМФ) [3]. Концентрація 5-ОМФ є критерієм розкладу й одним із основних показників якості розчину глюкози для ін'єкцій [8,9].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу температури на процеси розкладу глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині „Сорбіцин”, підбір оптимальної концентрації натрію метабісульфіту для забезпечення стабільності досліджуваного розчину.

Методи дослідження

Об'єктом нашого дослідження був інфузійний розчин „Сорбіцин”, який містить іони натрію, калію, магнію, цинку, хлорид-, ацетат- і фосфат-іони, глюкозу та сорбітол.

Узагальнивши літературні дані щодо стабілізації інфузійних розчинів з глюкозою і сорбітолом за наявності іонів магнію і кальцію [3, 4, 5], ми обрали в якості стабілізатора натрію метабісульфіт. Для вивчення комплексного впливу стабілізатора і температурного режиму стерилізації нами було виготовлено дві серії розчину по 40 скляних контейнерів кожна. Першу серію було виготовлено без стабілізатора, а другу – з додаванням натрію метабісульфіту в максимально дозволений концентрації – 0,1 %. Кожну серію було розподілено на дві частини по 20 контейнерів. Першу частину обох серій піддавали стерилізації при температурі 105 °С протягом 45 хв, другу – при 120 °С протягом 12 хв.

Критеріями якості до і після стерилізації були такі показники: забарвлення, запах, величина рН розчину, коефіцієнт світлопропускання, оптична густина при довжині хвилі 284 нм (D284), стерильність, наявність пірогенів і аномальна токсичність. Забарвлення і запах визначали органолептично [1]. УФ-спектри знімали на спектрофотометрі «Сарту 50» в діапазоні від 200 до 450 нм, як розчин порівняння використовували воду для ін'єкцій. Вміст 5-ОМФ визначали за оптичною густиною розчину при довжині хвилі 284 нм [3, 5].

© М.В.Здрайковська, Т.В.Торхова, 2011

Результати дослідження та їх обговорення

Основним продуктом розкладу глюкози при використанні термічної стерилізації є 5-ОМФ і споріднені з ним сполуки. Тому відсутність його у досліджуваних серіях поліелектролітного інфузійного розчину ми прийняли як основний показник їх стабільності [6]. УФ-спектри знімалися до і після стерилізації в кожній із двох серій (рис. 1).

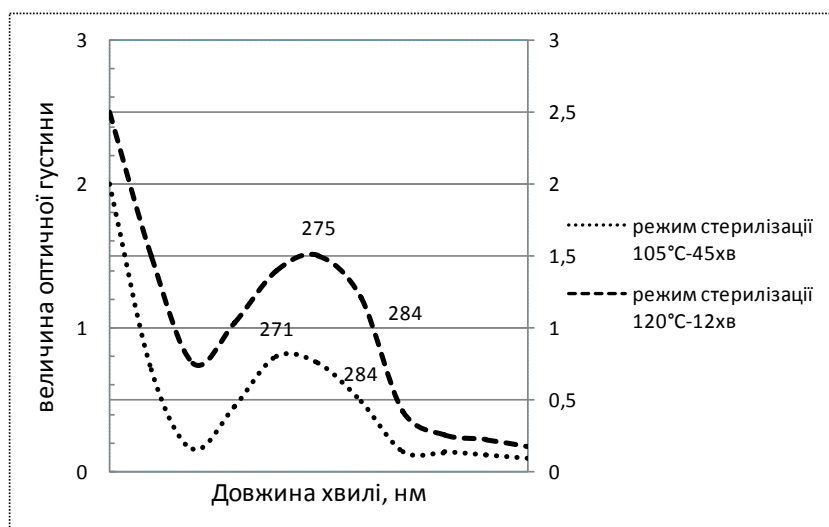


Рис. 1. УФ-спектри досліджуваного розчину при двох режимах стерилізації.

До стерилізації у спектрах практично відсутня смуга поглинання в досліджуваному діапазоні. Під впливом температури на розчини глюкози в спектрі поглинання з'являються два максимуми. Перший – в діапазоні 225-230 нм, що свідчить про утворення продуктів дегідратації глюкози – дезоксигексазонів. Другий максимум при довжині хвилі 284 нм – утворення основного продукту розкладу глюкози – 5-ОМФ. Але наявність у складі досліджуваних розчинів ацетат-іонів заважає чіткій фіксації першого максимуму, другий максимум спостерігається добре [5]. УФ-спектри розчинів підтверджують утворення 5-ОМФ і споріднених йому сполук у всіх серіях після стерилізації. У двох спектрах спостерігається зміщення максимуму в короткохвильову ділянку до 271-274, що зумовлений можливим утворенням органічних кислот внаслідок окиснення молекули 5-ОМФ з розкриттям циклу або утворенням органічних кислот в результаті розкладу глюкози. Вплив режиму стерилізації на фізико-хімічні показники досліджуваного розчину наведені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Вплив температури і наявності натрію метабісульфіту на показники якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» при режимі стерилізації 105 °С – 45 хв.

№ серії	Модельні розчини	рН до стерилізації	105 °С – 45 хв.			
			величина рН	зміна рН	коефіцієнт світлопропускання	D284
1	Сорбіцин без стабілізатора	5,68	5,43	0,25	77,5	0,575
2	Сорбіцин + 0,1 % натрію метабісульфіт	5,21	5,01	0,2	99,3	0,227

Примітка: коефіцієнт світлопропускання до стерилізації першої і другої серій модельних розчинів становив 100 %.

Т а б л и ц я 2

Вплив температури і наявності натрію, метабісульфіту на показники якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» при режимі стерилізації 120 °С – 12 хв.

№ серії	Модельні розчини	рН до стерилізації	120 °С – 12 хв.			
			величина рН	зміна рН	коефіцієнт світлопропускання	D284
1	Сорбіцин без стабілізатора	5,68	5,1	0,58	71	1,225
2	Сорбіцин + 0,1% натрію метабісульфіт	5,21	4,92	0,29	99	0,315

П р и м і т к а: коефіцієнт світлопропускання до стерилізації першої і другої серії модельних розчинів становив 100 %.

За органолептичними показниками всі розчини до стерилізації були прозорі, безбарвні і без запаху. Розчини без стабілізатора після стерилізації при 120°C протягом 12 хв набували жовтуватого забарвлення і запаху карамелі, що свідчить про розклад глюкози [5, 6]. При режимі стерилізації 105 °С – 45 хв зміна забарвлення не спостерігалася.

Найбільші зміни величини рН відмічено у розчинах без натрію метабісульфіту, стерилізованих при 120 °С – 12 хв на 0,58 одиниць рН, а при 105 °С – 45 хв на 0,25 одиниць рН. Коефіцієнт світлопропускання першої серії досліджуваного розчину, стерилізованого при двох температурних режимах, не перевищував 78 %.

Найменші зміни фізико-хімічних показників відмічено у розчинах, виготовлених з додаванням 0,1 % натрію метабісульфіту. При цьому коефіцієнт світлопропускання становив 99–99,5 % і практично не залежав від режиму стерилізації. Відбувається зміна величини рН на 0,2 одиниці рН при більш м'якому режимі стерилізації 105 °С – 45 хв і на 0,29 одиниць рН при 120 °С – 12 хв.

Як свідчать експериментальні дані, оптична густина розчинів залежить від наявності антиоксиданту і від температури стерилізації. Оптична густина при довжині хвилі 284 нм значно менша у розчинах, що містять натрію метабісульфіт при обох режимах стерилізації, ніж оптична густина розчинів, виготовлених без додавання стабілізатора.

У результаті проведеного нами дослідження щодо впливу термічної стерилізації на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину «Сорбіцин» було встановлено, що режим стерилізації практично не впливає на стабільність розчину, що містить 0,1 % натрію метабісульфіту. Але найменші зміни фізико-хімічних показників були відмічені у розчинах другої серії, виготовлених з додаванням 0,1 % натрію метабісульфіту і стерилізованих при температурі 105 °С протягом 45 хв. Також були проведені дослідження з визначення таких біологічних показників, як стерильність, наявність пірогенів і аномальна токсичність у розчинах, які піддавали стерилізації при температурі 105 °С – 45 хв. Одержані дані підтвердили, що розчини залишалися апірогенними, стерильними і нетоксичними.

В и с н о в к и

1. Вивчено комплексний вплив двох режимів стерилізації і наявності антиоксиданту натрію метабісульфіту на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину „Сорбіцин”.

2. Встановлено, що під впливом температури відбувається утворення сполук, які поглинаються в УФ-ділянках спектра і які мають смугу поглинання з максимумом в діапазоні 271–275 нм, що свідчить про утворення органічних кислот внаслідок окиснення молекули 5-ОМФ – основного продукту термічного розкладу глюкози.

3. Додавання стабілізатора натрію метабісульфіту в концентрації 0,1 % і при застосуванні температурного режиму стерилізації 105 °С – 45 хв забезпечує стабільність інфузійного розчину з глюкозою і сорбітолом «Сорбіцин».

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

2. Коритнюк Р.С., Торхова Т.В., Шишкова Л.О. // Фармацевтичний журнал. – 1995. – № 2. – С. 70–74.

3. Коритнюк Р.С., Борзунов С.Є., Торхова Т.В. та ін. // Фармацевтичний журнал. – 1990. – № 1. – С. 31–35.

4. Сухінін В.М. // Фармацевтичний журнал. – 1993. – № 2. – С. 35–37.
 5. Терешкіна О.И., Ісаєва І.В. // Фармація. – 1991. – № 6. – С. 24–28.
 6. Торхова Т.В. Разработка технологий полиионных растворов с энергетическими субстратами для инфузий: дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.01. – К., 1989. – 156 с.
 7. Перцев І.М., Пімінов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. – В.: Нова книга, 2007. – 728 с.
 8. British Pharmacopoeia – London. – 2009.
 9. European Pharmacopoeia. 3rd Edition. Council of Europe. Strasbourg. – 1997. – 1799 p.
- Надійшла до редакції 08.12.2010.

М.В.Здрайковская, Т.В.Торхова

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ И НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТА НА ПРОЦЕССЫ ДЕСТРУКЦИИ В ИНФУЗИОННОМ РАСТВОРЕ С ГЛЮКОЗОЙ И СОРБИТОЛОМ „СОРБИЦИН”

Ключевые слова: стабільність, окислювально-восстановительные процессы, глюкоза, термодеструкция, температура, натрий метабисульфит, УФ-спектр, 5-оксиметилфурфурол, величина рН, оптическая плотность, коэффициент светопропускания

В статье приведены результаты исследований относительно комплексного влияния температуры и антиоксидантов на процессы распада в полиэлектrolитном инфузионном растворе с глюкозой и сорбитолом «Сорбицин». Установлено, что добавление 0,1 % натрия метабисульфита и применение режима стерилизации 105 °С в течение 45 мин обеспечивает стабильность исследуемого раствора.

M.V.Zdrajkovskaja, T.V.Torkhova

INFLUENCE OF STERILIZATION TEMPERATURE AND SODIUM METABISULFITE ON DESTRUCTION PROCESSES IN THE INFUSION SOLUTION WITH GLUCOSE AND SORBITOL „SORBICIN”

Key words: Stability, redox processes, glucose, thermodestruction, temperature, sodium metabisulfite, UV-spectrum, 5-oxymethylfurfural, value pH, absorbancy, transparency coefficient

SUMMARY

The research results of the complex influence of temperature and antioxidants on the decay processes in the polyelectrolitical infusion solution with glucose and sorbitol «Sorbicin» were presented in this article. It was established that the addition of 0.1% sodium metabisulfite and the use of sterilization 105°C during 45 min. ensures the stability of the analyze solution.