



Р.С. Коритнюк, Т.А. Борисенко

ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ ДЕСТРУКЦІЇ В ІНФУЗІЙНОМУ ПОЛІІОННОМУ ГЛЮКОЗО-МАЛАТНОМУ РОЗЧИНІ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ключові слова: інфузійний полііонний глюкозо-малатний розчин, реакція середовища, режим стерилізації, оптична густина, 5-оксиметилфурфурол.**Ключевые слова:** инфузионный полиионный глюкозо-малатный раствор, реакция среды, режим стерилизации, оптическая плотность, 5-оксиметилфурфурол.**Key words:** infusion solution, glucose, sterilization condition, optical density, 5-hydroxymethylfuraldehyde.

В повідомленні наведені результати дослідження впливу реакції середовища та режиму стерилізації на термодеструкцію глюкози в розчинах, що містять іони натрію, калію, магнію, кальцію, хлорид-іони та малат-іони. Процеси деструкції глюкози посилюються при зміщенні вихідного рН розчинів в лужний бік. Використання режиму стерилізації 120 °С 15 хвилин посилює деструкцію глюкози в досліджуваному розчині порівняно з менш жорстким режимом (110 °С 30 хвилин) та посилює вплив вихідного значення рН. Для розчинів досліджуваного складу оптимальним є режим стерилізації 110 °С 30 хвилин при вихідному рН 5,15 – 5,5.

В сообщении приведены результаты исследования влияния реакции среды и режима стерилизации на термодеструкцию глюкозы в растворе, которые содержит ионы натрия, калия, магния, кальция, хлорид-ионы и малат-ионы. Процессы деструкции глюкозы усиливаются при смещении исходного рН растворов в щелочную сторону. Использование режима стерилизации 120 °С 15 минут усиливает деструкцию глюкозы по сравнению с менее жестким режимом (110 °С 30 минут) и усиливает влияние исходного значения рН. Для растворов исследуемого состава оптимальным является режим стерилизации 110 °С 30 минут при исходном рН 5,15 – 5,5.

Infusion solution, which contains ions of sodium, potassium, calcium and magnesium, chloride and malate ions, as well as glucose, has been studied. The results of investigation of the influence of pH and sterilization conditions on the termodestruction of glucose are given in the article. The processes of glucose destruction increase by initial pH shift to towards alkaline. Using the sterilization condition 120 °C 15 minutes increase glucose destruction in comparison with less hard condition, 110 °C 30 minutes, and intensify the influence of initial pH. The sterilization condition 110 °C 30 minutes with initial pH 5,15 – 5,5 is optimal for investigated solutions.

Інфузійна терапія є одним з основних методів корекції порушень гомеостазу при різноманітних захворюваннях. Потреба у проведенні інфузійної терапії хворим у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації складає майже 100 %. Сьогодні все більше уваги приділяється створенню збалансованих багатокомпонентних інфузійних розчинів, які здатні ефективно відновлювати порушення гомеостазу. До складу таких розчинів входять основні електроліти плазми, енергетичні субстрати та буферні агенти. Як енергетичні субстрати використовують вуглеводи (глюкоза, фруктоза) та поліспирти (сорбіт, ксиліт). В ролі буферних агентів, метаболічних попередників гідрокарбонат-іонів, можуть використовуватися аніони наступних органічних кислот: оцтової, молочної, глюконової, яблучної та лимонної [3].

У процесі термічної стерилізації таких розчинів глюкоза піддається різноманітним хімічним перетворенням [9]. Процеси деструкції глюкози досить добре описані в літературі [7-9]. Різними вченими в розчинах глюкози (після їх термічної обробки при різних реакціях середовища та в присутності певних речовин) були ідентифіковані метилглюксаль, гліцериновий альдегід, метасахаринові кислоти, молочна кислота, левулінова, ацетилакрилова та мурашина кислоти, фуранкарбонові кислоти (5-оксиметилфуранкарбонова та фуран-2,5-дикарбонова), продукти ізомеризації (фруктоза, манноза, D-аллоза, D-альтроза, D-ксилоза), полімеризації (β-ізомальтоза), 12 фенольних сполук та фурфурол [8,9]. В розчинах для перитонеального діалізу, що містять електроліти, глюкозу і лактат натрію ідентифіковано наступні продукти деструкції глюкози – ацетальдегід, 3-диоксиглюкозон, 5-оксиметилфурфурол, глюксаль, метилглюксаль, формальдегід та фуральдегід [6].

В розчинах, що містять одночасно глюкозу та малат-іони виявлено ацетальдегід [4]. За умов стерилізації в складі інфузійних розчинів основними продуктами термодеструкції глюкози є 5-оксиметилфурфурол (5-ОМФ) та його попередники – диоксигексазони.

МЕТОЮ нашого дослідження є створення енерго-полііонного інфузійного розчину з фізіологічним буфером (ацетат та малат-іони). Одним із основних завдань при розробці технології інфузійних розчинів з енергетичними субстратами є створення оптимальних умов (рН, режим стерилізації, необхідність стабілізаторів, газового захисту) для попередження деструкції глюкози під час стерилізації розчинів та їх подальшого зберігання.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вплив рН та режиму стерилізації на процеси термодеструкції глюкози ми вивчали в полііонному інфузійному розчині. Досліджуваний розчин містить катіони натрію, калію, кальцію, магнію, хлорид-ацетат-, малат-іони, а також глюкозу в концентрації 5,0 г/100 мл. Показниками якості розчинів були рН розчину, оптична густина, кількість 5-ОМФ, коефіцієнт світлопропускання, колір, прозорість, механічні включення. Ми виготовили чотири серії розчину з різними значеннями рН. Перша серія мала вихідне рН 5,15, в інших трьох додаванням 1 М розчину натрію гідроксиду встановили необхідне значення рН – 5,5; 6,0; 6,5. Такий діапазон рН для дослідження обрали враховуючи вимоги фізіологічності цього показника в інфузійних розчинах. Розчини розливали у пляшки по 200 мл (марка ФВ-25028 ОС), укупорювали пробками (типу ЛК-4С, з гумової суміші FA-55) та алюмінієвими ковпачками під обкатку. Кожну серію ділили на дві частини, одну стерилізували при 110 °С 30 хвилин (режим І), іншу – при

120°C 15 хвилин (режим II). УФ-спектри розчинів до та після стерилізації знімали на спектрофотометрі «Сary-50» в діапазоні довжин хвиль 200-400 нм, використовуючи кювету з товщиною шару 1 см, як розчин порівняння використовували воду для ін'єкцій. Вміст 5-ОМФ визначали за оптичною густиною розчину при довжині хвилі 284 нм. Кольоровість та прозорість розчинів визначали візуальним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним з показників якості препарату «Розчин глюкози для ін'єкцій» в зарубіжних фармакопеях [1,2] є гранично допустимий вміст 5-ОМФ – при 284 нм оптична густина розчину з концентрацією глюкози 0,4 % не повинна перевищувати 0,25.

В результаті досліджень розчинів глюкози до та після нагрівання виявлено появу після стерилізації двох максимумів поглинання – при довжині хвилі 228-230 нм та 284 нм. Перший максимум зумовлений появою в розчині попередників 5-ОМФ – дезоксигексазонів [8]. Однак ці два максимуми добре спостерігаються лише в розчинах, до складу яких, окрім глюкози, не входять аніони органічних кислот (ацетат, лактат, малат). Присутність останніх заважає чіткій фіксації максимуму поглинання при довжині хвилі 228-230 нм, другий максимум при цьому спостерігається добре. З літературних даних [8] також відома можливість зміщення максимуму поглинання в межах 278-286 нм внаслідок кротонової конденсації 5-ОМФ. В результаті окислення молекули 5-ОМФ з розкриттям циклу утворюються органічні кислоти, які мають максимуми поглинання при 247-265 нм.

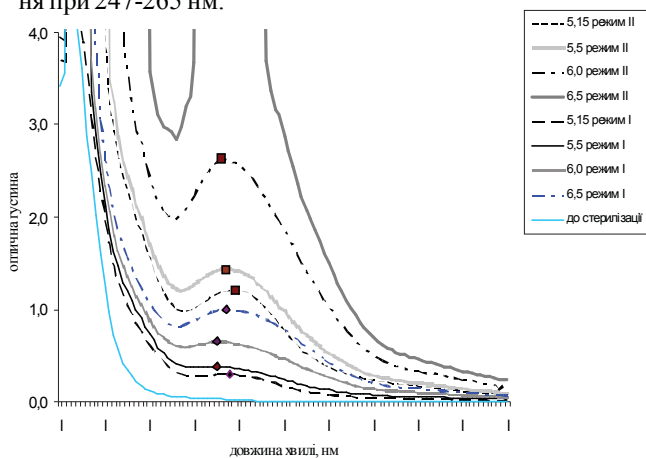


Рис. 1. УФ-спектри розчинів до та після стерилізації.

В результаті дослідження ми встановили незначний зсув максимуму поглинання зі збільшенням вихідного рН розчину (від 274 до 271 нм) під час стерилізації при 110°C 30 хвилин та від 278 до 272 нм у випадку використання режиму 120°C 15 хвилин. Такий зсув максимуму поглинання, на нашу думку, можна пояснити утворенням органічних кислот внаслідок окиснення з розкриттям циклу молекули 5-ОМФ або накладанням спектрів 5-ОМФ та інших органічних речовин, що утворюються в результаті розкладу глюкози. Як бачимо на рис 1, підвищення рН розчину до стерилізації призводить до незначного зміщення максимуму поглинання в короткохвильову область, порівняно з вихідним розчином. Ця закономірність зберігається при використанні обох режимів стерилізації. Тобто,

можна припустити, що наявність луку в розчині певною мірою змінює характер деструкції глюкози. У розчинах, які стерилізували при 110°C 30 хвилин, максимум поглинання більш зсунутий у короткохвильову область порівняно з режимом 120°C 15 хвилин. Використання режиму стерилізації 120°C 15 хвилин також спричиняє більш виражене підвищення оптичної густини розчинів в діапазоні 220 – 260 нм. Це може свідчити про утворення більшої кількості продуктів деструкції глюкози – попередників 5-ОМФ та органічних кислот.

Таким чином, додавання луку у розчин та підвищення температури стерилізації зсуває максимум поглинання в короткохвильову область та посилює деструкцію глюкози.

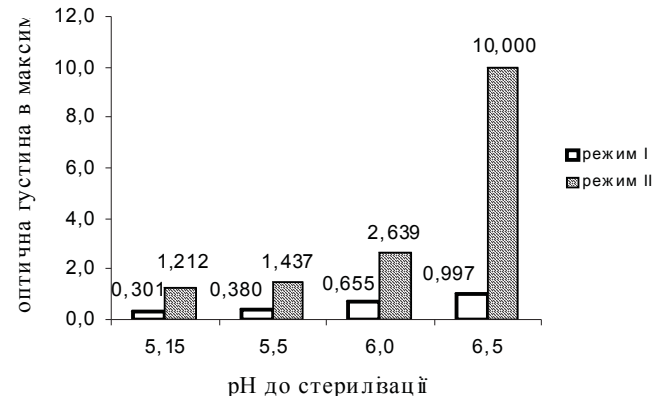


Рис. 2. Залежність оптичної густини від режимів стерилізації.

Як бачимо на *рисунку 2*, оптична густина досліджуванних розчинів знаходиться у прямій залежності від зміщення рН до стерилізації в лужний бік та від режиму стерилізації (I – режим стерилізації 110 °С 30 хвилин, II – 120 °С 15 хвилин). При цьому чітко спостерігається більш виражений вплив на цей показник саме режиму стерилізації. Так підвищення рН розчину від 6,0 до 6,5 з наступною стерилізацією з використанням режиму II призводить до різкого посилення деструкції глюкози в розчині.

На *рис. 3* відображено залежність вмісту 5-ОМФ в розчині після стерилізації від вихідного значення рН та режиму стерилізації. Вміст 5-ОМФ збільшується з підвищенням вихідного рН розчину та зростає в декілька разів в кожній серії при використанні більш жорсткого режиму стерилізації (120 °С 15 хвилин). Різде збільшення кількості 5-ОМФ в розчині відбувається при його стерилізації з використанням режиму II та встановлення до стерилізації значення рН 6,5.

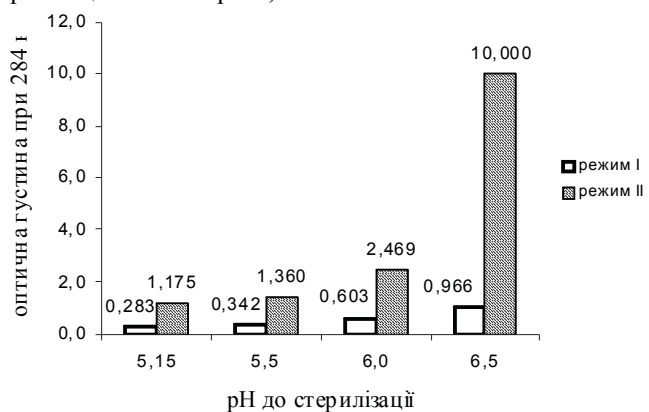


Рис. 3. Вплив рН та режиму стерилізації на вміст 5-ОМФ.



Поява жовтого забарвлення після стерилізації розчинів глюкози частково пояснюється полімеризацією молекули 5-ОМФ. В нашому дослідженні розчини залишалися безбарвними лише при вхідному значенні рН 5,14 та стерилізації при 110 °С 30 хвилин. Подальше збільшення рН при цьому ж режимі стерилізації призводило до набуття розчинами жовтуватого відтінку (при рН 5,5 та 6,0) та світло-жовтого забарвлення при рН 6,5. При застосуванні більш жорсткого режиму стерилізації розчин вже був світло-жовтого кольору навіть при рН 5,15 та набував жовтого забарвлення при рН від 5,5 до 6,5.

Після стерилізації розчини всіх серій залишалися прозорими.

ВИСНОВКИ

1. В енергетично-полііонному інфузійному розчині зміщення вихідного рН розчинів в лужний бік призводить до посилення процесів деструкції глюкози і, як наслідок, підвищення оптичної густини в максимумі та збільшення вмісту 5-ОМФ.

2. Використання режиму стерилізації 120 °С 15 хвилин погіршує показники якості досліджуваного розчину порівняно з менш жорстким режимом (110 °С 30 хвилин) та посилює вплив на них вихідного значення рН.

3. Для розчинів досліджуваного складу оптимальним є

режим стерилізації 110 °С 30 хвилин при вихідному рН 5,15–5,5.

ЛІТЕРАТУРА:

1. British Pharmacopoeia. – London. – 1999.
2. European Pharmacopoeia. 3rd Edition. Council of Europe. Strasbourg. – 1997. – 1799 p.
3. R. Zander. Fluid Management. – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen 2006. – 71 S.
4. Zimmeck T., Tauer A., Fuenfrocken M., Pischetsrieder M. // Perit. Dial. Int. – 2002. - №3. - P. 350-356.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.
6. Патент US 20060172954, МПК А61К 031/70; А61К 031/19; В01D 011/02. Systems and methods for dextrose containing peritoneal dialysis (PD) solutions with neutral pH and reduced glucose degradation product / Lynn E. Jensen, Syracuse, UT (US), Olli Tuominen, Marlboro, MA (US), Jay M. Lan, Farmington, UT (US). – Заявка № 11/046667. – Опубл. – 28.01.2005.
7. Процеси розкладу в полііонних розчинах з енергетичними субстратами / Р.С. Коритнюк, Є.Є. Борзунов, Мохамед Гамаль Шафіф, Т.В. Торхова // Фармацевтичний журнал. – 1990. - № 1. – С. 31-34.
8. Терешкина О.И., Исаева И.В. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах. // Фармация. – 1991. – Т. 40, № 6. – С. 24-28.
9. Титова А.В., Терешкина О.И., Исаева И.В. Пути деструкции глюкозы. // Фармация. – 1988. – Т. 34, № 4. – С.84-88.

Відомості про авторів: Коритнюк Раїса Сергіївна – д. фармацевт. н., професор, зав. кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул.. Дорогожицька, 9. тел. 8(044)2054956

Борисенко Тетяна Анатоліївна – аспірант кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. 04112, м. Київ, вул.. Дорогожицька, 9. тел. 8(044)2054956 +380972378267 e-mail: borisenko.t.a@mail.ru