УДК 615.456.014.24:616-073.27

Н.І. Гудзь

Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5 і 4,25%

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: *глюкоза, продукти розкладу глюкози, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен, очеревина, мезотеліальні клітини.*

Ключевые слова: *глюкоза, продукты разложения глюкозы, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен, брюшина, мезотелиальные клетки.*

Key words: *glucose, glucose degradation products, 3,4-dideoxyglucosone-3-ene, peritoneum, mesothelial cells.*

Наведено результати експериментальних досліджень впливу pH на утворення продуктів деградації глюкози (3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен і 5-гідроксиметилфурфурол) в глюкозоелектролітних розчинах з вмістом глюкози моногідрату 1,5 і 4,25%. Встановлено, що у діапазоні pH 2,4–2,9 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен і 5-гідроксиметилфурфурол утворюються найменше.

Приведены результаты экспериментальных исследований влияния pH на образование продуктов деградации глюкозы (3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен и 5-гидрооксиметилфурфурол) в глюкозоэлектролитных растворах с содержанием глюкозы моногидрата 1,5 и 4,25%. Установлено, что в диапазоне pH 2,4–2,9 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен і 5-гідроксиметилфурфурол образуется в наименьшем количестве.

Own experimental research of pH influence on formation of glucose degradation products (3,4-dideoxyglucosone-3-ene and 5-hydroxymethylfurfural) in glucosoelectrolitical solutions are given in the article. 3,4-dideoxyglucosone-3-ene and 5-hydroxymethylfurfural are formed in minimal amount in range of pH 2,4–2,9.

Під час термічної стерилізації та зберігання глюкозовмісних розчинів утворюються різноманітні продукти деградації глюкози (ПДГ) з різними токсикологічними властивостями. 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен (3,4-ДГЕ) ідентифікований як найбільш цитотоксична сполука, що сприяє апоптозу лейкоцитів, ниркових клітин, а також перитонеальних мезотеліальних клітин. ПДГ викликають вазодилятацію судин перитонеуму [7]. 3,4-ДГЕ є проміжною сполукою в реакції дегідратації глюкози між 3-деоксилюкозоном і 5-гідроксиметилфурфуролом (5-ГМФ) [3–6]. Зменшення утворення ПДГ протягом термічної стерилізації перитонеальних діалізних розчинів (ПДР) є одним з найбільш важливих аспектів покращення їх біосумісності. Тому при фармацевтичній розробці ПДР необхідно прагнути звести до мінімуму утворення 3,4-ДГЕ [1,2].

Мета роботи

Вивчити вплив pH середовища на утворення 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ в електролітних розчинах глюкози у скляних пляшках.

Матеріали і методи дослідження

Досліджено вплив pH (2,0–7,3) на термодеструкцію глюкози в розчині наступного складу: іони натрію (102 ммоль/л), іони кальцію (1,25 ммоль/л), іони магнію (0,25 ммоль/л), хлорид-іони (95 ммоль/л), 1,5 і 4,25% глюкози моногідрату. Цей розчин є однією з 2 складових глюкозогідрокарбонатних ПДР. Процес руйнування глюкози оцінено спектрофотометричним методом за значенням оптичної густини у максимумах поглинання 228–230 нм і 278–286 нм. Значення оптичної густини в максимумах відображає концентрацію 3,4-ДГЕ та 5-ГМФ відповідно [2].

Результати та їх обговорення

Приготовано 16 серій розчинів, що відрізнялись pH і концентрацією глюкози. Для отримання розчинів з певним значенням pH використано натрію гідроксид і хлористоводневу кислоту.

Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі «Cary 50» виробництва фірми «Varian» (США) в інтервалі хвиль від 800 до 200 нм (як компенсаційний розчин використовували воду високоочищену). УФ-спектри до стерилізації свідчать про відсутність ПДГ до стерилізації. Після стерилізації в УФ-спектрі розчинів, незалежно від значення pH і концентрації глюкози, з'являється 2 смуги поглинання з максимумами 226–231 нм і 281–284 нм, що свідчить про утворення 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ. Фізико-хімічні показники досліджуваних розчинів до і після стерилізації наведено в *табл. 1* і *2*.

Таблиця 1

Фізико-хімічні показники досліджуваних розчинів з вмістом глюкози 1,5%

pH до стерилізації	pH після стерилізації	Δ pH	3,4-ДГЕ		5-ГМФ	
			Перший максимум (I) поглинання, нм	Оптична густина в I максимумі	Другий максимум (II) поглинання, нм	Оптична густина в II максимумі
7,34	4,77	2,57	227,9	0,621	281,5	0,233
5,84	4,46	1,38	229,0	0,358	284	0,238
4,97	4,35	0,62	227,9	0,367	284	0,267
4,38	4,25	0,13	229	0,27	284	0,215
3,93	3,9	0,03	229	0,181	284	0,193
2,96	2,94	0,02	229	0,099	284	0,172
2,45	2,43	0,02	227,9	0,119	284	0,215
2,06	2,04	0,02	230,9	0,119	284	0,332

© Н.І. Гудзь, 2011

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники досліджуваних розчинів з вмістом глюкози 4,25%

pH до стерилізації	pH після стерилізації	Δ pH	3,4-ДГЕ		5-ГМФ	
			Перший максимум (I) поглинання, нм	Оптична густина в I максимумі	Другий максимум (II) поглинання, нм	Оптична густина в II максимумі
7,29	4,08	3,21	229	0,673	284	1,094
5,87	3,85	2,02	226,1	0,402	284	0,759
5,06	3,8	1,26	226,1	0,358	284	0,761
4,37	3,85	0,52	227	0,3	284	0,532
3,83	3,65	0,18	227	0,207	284	0,403
2,90	2,86	0,04	226,1	0,183	284	0,386
2,43	2,39	0,04	230,5	0,189	284	0,483
2,03	1,98	0,05	230	0,283	284	0,901

Висновки

1. 3,4-ДГЕ найменше утворюються при pH 2,9. При зменшенні pH до 2,4 вміст 3,4-ДГЕ майже не змінюються. При подальшому зменшенні pH від 2,4 до 2,0 вміст 3,4-ДГЕ не змінюється при вмісті 1,5% глюкози і збільшується в 1,5 рази при вмісті 4,25% глюкози.

2. 5-ГМФ також найменше утворюється при pH 2,9, проте при зменшенні pH до 2,4 його вміст повільно наростає, а при зменшенні pH від 2,4 до 2,03 – стрімко зростає (в 1,5–2 рази, в залежності від вмісту глюкози). Зі збільшенням вмісту глюкози вміст 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ збільшується.

3. У всіх розчинах спостерігається зменшення pH після стерилізації, що свідчить про утворення низькомолекулярних органічних кислот. Мінімальна зміна pH спостерігається при pH 2,0–3,9 [2]. Зміна pH більша для розчину з вищим вмістом глюкози, проте за зміною pH розчину не можна судити про ступінь розкладу глюкози.

4. Проведені дослідження показали, що значення pH і концентрація глюкози розчину суттєво впливають на вміст 3,4-ДГЕ і 5-ГМФ у розчинах після стерилізації, що необхідно враховувати при фармацевтичній розробці ПДР.

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення впливу pH і стабілізаторів на стійкість ПДР у полімерній упаковці.

Література

1. *Гудзь Н.І.* Вплив технологічних прийомів на підвищення біосумісності перитонеальних діалізних розчинів / Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – №1–2. – С. 355–356.
2. *Гудзь Н.І.* Дослідження утворення продуктів деградації глюкози в глюкозоелектролітних перитонеальних діалізних розчинах залежно від стабілізуючого агента / Гудзь Н.І. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 85-річчю з дня народження ректора Харківського фармацевтичного інституту докт. фарм. наук, проф. Сала Дмитра Павловича. – Харків, 2008. – С. 52–56.
3. 3,4-dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in human peritoneal mesothelial cells // Lee D.H., Choi S.Y. [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2009. – №1. – P. 44–51.
4. 3,4-dideoxyglucosone-3-ene as a mediator of peritoneal demesothelization / Santamaria B., Ucero A.C., Reyero A. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – №10. – P. 3307–3315.
5. Glutathione depletion as a mechanism of 3,4-dideoxyglucosone-3-ene-induced cytotoxicity in human peritoneal mesothelial cells: role in biocompatibility of peritoneal dialysis fluids // Yamamoto T., Tomo T., Okabe E. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008 [Epub ahead of print].
6. Tomo T. Peritoneal dialysis solutions low in glucose degradation product-evidence for clinical benefit / Tomo T. // Perit. Dial. Int. – 2008. – Suppl. 3. – P. 123–127.
7. *Zakaria el R.* Vasoactive components of dialysis solution / Zakaria el R., Patel A.A, Li N. [et al.] // Perit Dial Int. – 2008. – №3. – P. 283–295.

Відомості про автора:

Гудзь Н.І., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків та біофармації ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Гудзь Наталія Іванівна. 79053, м. Львів, вул. Володимира Великого, 46, кв. 113.

Тел.: (099) 729 37 89, (032) 276 85 84.

E-mail: natali_gudz@ukr.net