

ВИЗНАЧЕННЯ МІНІМАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ НАТРІЮ МЕТАБІСУЛЬФІТУ ДЛЯ СТАБІЛІЗАЦІЇ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ І СОРБІТОЛОМ «СОРБІЦИН»

Ключові слова: стабільність, глюкоза, антиоксидант, натрію метабісульфіт, режим стерилізації, величина рН, оптична густина, 5-оксиметилфорфузол, концентрація стабілізатора

У процесі виготовлення розчинів з глюкозою й особливо при стерилізації за наявності кисню, що міститься у воді і повітрі, глюкоза піддається деструкції з утворенням великої кількості нових сполук, які можуть бути фармакологічно неактивними і навіть токсичними. В основі деструктивних змін лежать окисно-відновні процеси [4]. Відомі різні методи управління процесами окиснення, серед яких одним із найпоширеніших є метод стабілізації з додаванням антиоксидантів.

Користуючись практикою застосування натрію метабісульфіту в якості антиоксиданту, ми досліджували його застосування в якості інгібітора окиснення в досліджуваному розчині [2,5]. Натрію метабісульфіт відноситься до групи прямих антиоксидантів, які є сильними відновниками, мають більш високу здатність до окиснювання, ніж лікарські речовини, що стабілізуються ними. Механізм стабілізації даної групи антиоксидантів полягає в тому, що вони легше вступають у реакцію з киснем, що розчинний в розчині, ніж діючі речовини, тим самим захищають їх від окиснення [6, 7].

Метою нашого дослідження є визначення впливу різних концентрацій натрію метабісульфіту на фізико-хімічні параметри розчину „Сорбіцин” при двох режимах стерилізації: температура 105 °С протягом 45 хв і 120 °С протягом 12 хв і встановлення оптимальної концентрації даного стабілізатора.

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

Показниками якості при дослідженні були: величина рН, яку визначали на рН-метрі моделі МР-220, коефіцієнт світлопропускання вимірювали на фотоелектроколориметрі моделі КФК-2. Оптичну густина і УФ-спектри знімали на спектрофотометрі „Сарту 50” в діапазоні 200 – 450 нм.

Для виготовлення досліджуваних серій розчину використовували воду для ін'єкцій з рН 5,58, в якій розчиняли інгредієнти – солі, глюкозу і сорбітол. Розчин фільтрували крізь фільтр з розміром пор 0,22 мкм і розливали у контейнери зі скла марки МТО, закупорювали гумовими корками 52-369/6с і завальцьовували алюмінієвими ковпачками. Стерилізацію проводили при двох температурних режимах: 105 °С протягом 45 хв і 120 °С протягом 12 хв.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою визначення мінімальної стабілізуючої концентрації натрію метабісульфіту і для збереження величини рН розчину від 5,1–5,5, як після стерилізації, так і протягом тривалого зберігання, нами було виготовлено 7 модельних розчинів по 10 контейнерів кожен з різною концентрацією натрію метабісульфіту. Кожну серію було поділено на дві частини: першу стерилізували при температурі 105°С протягом 45 хв, другу – при 120 °С протягом 12 хв. Критеріями якості до і після стерилізації були такі показники: прозорість, ступінь забарвлення, рН розчину, оптична густина при довжині хвилі 284нм, коефіцієнт світлопропускання [1].

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри модельних розчинів, стерилізованих при температурі 105 °С протягом 45 хв

№ серії	Концентрація натрію метабісульфіту, %	Прозорість	Ступінь забарвлення	Величина рН			Коефіцієнт світлопропускання
				до стерилізації	після стерилізації	зміна рН	
1	0,01	Прозорий	б/б	5,58	5,47	0,11	94,2
2	0,02	«	б/б	5,56	5,44	0,12	97
3	0,03	«	б/б	5,52	5,4	0,12	98,5
4	0,04	«	б/б	5,45	5,3	0,14	98,5
5	0,05	«	б/б	5,37	5,24	0,13	98,5
6	0,06	«	б/б	5,30	5,15	0,15	98,8
7	0,07	«	б/б	5,29	5,14	0,15	99,0
8	0,08	«	б/б	5,25	5,07	0,18	99,0
9	0,09	«	б/б	5,23	5,05	0,18	99,0
10	0,1	«	б/б	5,21	5,01	0,2	99,3

Таблиця 2

Фізико-хімічні параметри модельних розчинів, стерилізованих при температурі 120 °С протягом 12 хв

№ серії	Концентрація натрію метабісульфіту, %	Прозорість	Ступінь забарвлення	Величина рН			Коефіцієнт світлопропускання
				до стерилізації	після стерилізації	зміна рН	
1	0,01	Прозорий	Світло-жовтий	5,58	5,43	0,15	88,0
2	0,02	Так само	Так само	5,56	5,4	0,16	93,0
3	0,03	«	безбарвний	5,52	5,36	0,16	96,0
4	0,04	«	Так само	5,45	5,26	0,19	96,0
5	0,05	«	«	5,37	5,17	0,2	96,5
6	0,06	Прозорий	«	5,30	5,08	0,22	96,5
7	0,07	Так само	«	5,29	5,04	0,25	97,0
8	0,08	«	«	5,25	5,0	0,25	97,8
9	0,09	«	«	5,20	4,93	0,27	98,0
10	0,1	«	«	5,21	4,92	0,29	99,0

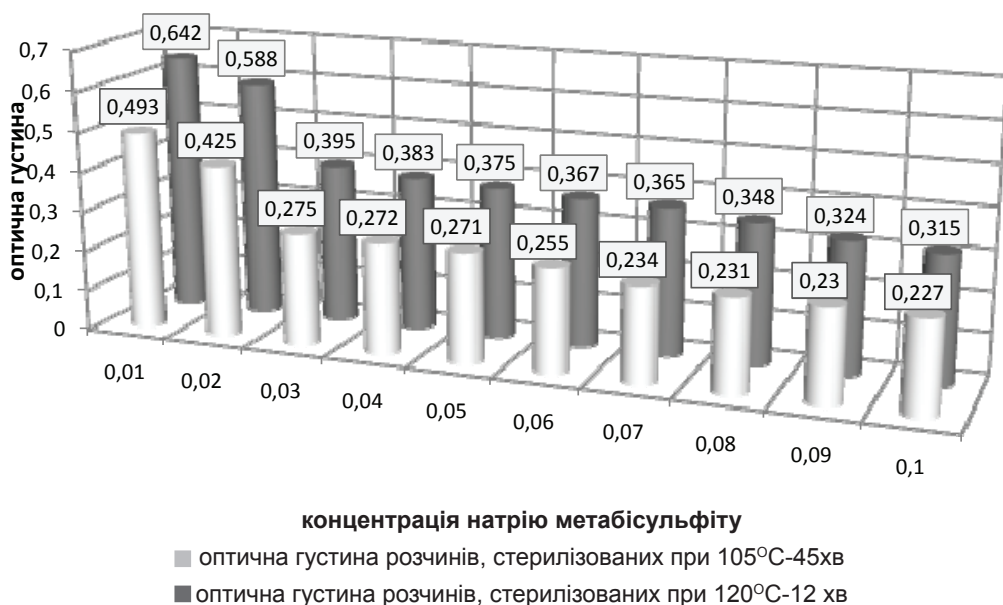
Як видно з експериментальних даних, наведених у табл. 1 і 2, всі модельні розчини після стерилізації були прозорі і безбарвні, крім модельних розчинів серії № 1 і № 2, стерилізова-

них при 120 °С протягом 12 хв і стабілізованих натрію метабісульфітом в концентрації 0,01 % і 0,02 %, що свідчить про можливий розклад глюкози під впливом високої температури.

У всіх серіях при двох режимах стерилізації спостерігалось зниження величини рН. Зміна рН залежить від режиму стерилізації і практично не залежить від концентрації натрію метабісульфіту. Хоча спостерігалася тенденція до змищення рН в лужний бік при збільшенні концентрації стабілізатора, що пояснюється можливим утворенням натрію гідросульфату у результаті взаємодії натрію метабісульфіту з водою та киснем повітря [2].

В результаті вимірювання коефіцієнта світлопропускання прослідковується чітка залежність зміни даної величини від температури стерилізації і концентрації натрію метабісульфіту. Найгірші показники світлопропускання відмічено у розчинах з мінімальною концентрацією стабілізатора 0,01 % і 0,02 %, стерилізованих при двох температурних режимах. Починаючи з концентрації 0,03 % натрію мета бісульфіту, розчини мали показник коефіцієнта світлопропускання вище ніж 96 %, що свідчить про ефективність стабілізуючої дії натрію метабісульфіту як при застосуванні режиму стерилізації 105 °С протягом 45 хв, так і при 120 °С протягом 12 хв.

Було проведено спектрофотометричне дослідження наявності продуктів термодеструкції глюкози в розчинах з різною концентрацією натрію метабісульфіту і при двох режимах стерилізації. У спектрах була наявна смуга поглинання з максимумами в діапазоні 280-286нм, що свідчить про утворення 5-ОМФ та близьких за хімічною будовою сполук у всіх модельних розчинах після стерилізації [3,4].



Величина оптичної густини поліелектролітного інфузійного розчину „Сорбіцин” в залежності від концентрації стабілізатора

За результатами досліджень оптична густина модельних розчинів залежить від концентрації антиоксиданту і температури стерилізації. При застосуванні найбільш жорсткого температурного режиму 120 °С – 12 хв. і стабілізатора у мінімальній кількості 0,01 % і 0,02 % показники оптичної густини є найгіршими. Але вже при застосуванні 0,03 % натрію метабісульфіту оптична густина зменшується майже в два рази. При збільшенні концентрації стабілізатора зміна оптичної густини незначна. Отже застосування 0,03 % натрію метабісульфіту дозволяє одержати прозорі і безбарвні розчини, які стерилізовані як при 105 °С протягом 45 хв так і при більш жорсткому режимі 120 °С протягом 12 хв. Тому застосування стабілізатора в концентрації більше ніж 0,03% не має потреби, адже надлишок натрію метабісульфіту в розчині протягом зберігання може спричиняти значне падіння величини рН [2].

Для вивчення стабілізуючої дії 0,03% натрію метабісульфіту в процесі зберігання нами був використаний метод «прискороного старіння». Було виготовлено дві серії по 40 контей-

нерів досліджуваного розчину «Сорбіцин» з додаванням натрію метабісульфіту в кількості 0,03%. Кожна серія була поділена на дві частини. Одну частину стерилізували при 105 °С – 45 хв, другу – при 120 °С – 12 хв. Першу серію помістили в термостат на зберігання при температурі 323 °К, а другу – при 333 °К. Протягом зберігання проводили відбір проб для контролю величини рН, оптичної густини і коефіцієнта світлопропускання. Результати дослідження представлені в табл. 3 і табл. 4

Т а б л и ц я 3

Зміни фізико-хімічних параметрів якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» з 0,03% натрію метабісульфітом в процесі зберігання при 323°К

Фізико-хімічні параметри	Час зберігання, с·10 ⁴				
	0	198,72	397,44	596,16	794,88
105°С-45хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
рН	5,4	4,91	4,79	4,83	4,82
D284	0,275	0,297	0,332	0,385	0,428
I,%	98,5	94,5	88,2	84,9	82
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні
120°С-12хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
рН	5,36	4,79	4,69	4,7	4,78
D284	0,395	0,416	0,438	0,479	0,517
I,%	96,0	90,5	86,3	83	78
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні

Т а б л и ц я 4

Зміни фізико-хімічних параметрів якості досліджуваного розчину «Сорбіцин» з 0,03% натрію метабісульфітом в процесі зберігання при 333°K

Фізико-хімічні параметри	Час зберігання, с·10 ⁴				
	0	99,36	198,72	298,08	397,44
105°С-45хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
pH	5,4	4,85	4,7	4,68	4,68
D 284	0,275	0,305	0,341	0,397	0,424
I,%	98,5	94	92	91,5	87,5
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні
120°С-12хв.					
Прозорість	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Ступінь забарвлення	б/б	б/б	б/б	б/б	б/б
pH	5,36	4,73	4,67	4,7	4,72
D 284	0,395	0,415	0,423	0,479	0,505
I,%	96,0	92	89	88	85,5
Пірогени	апірогенні	-----	-----	-----	апірогенні
Стерильність	стерильні	-----	-----	-----	стерильні
Аномальна токсичність	нетоксичні	-----	-----	-----	нетоксичні

Результати даних свідчать, що на стабільність досліджуваного розчину в процесі зберігання впливає насамперед температура, величина pH і наявність стабілізатора. При збільшенні температури відбувається збільшення оптичної густини і падіння коефіцієнта світлопропускання, що свідчить про процеси термічного розкладу в розчинах. Модельні серії досліджуваного розчину залишаються стабільними при застосуванні 0,03 % натрію метабісульфіту при двох режимах стерилізації.

В и с н о в к и

1. Досліджений вплив різних концентрацій натрію метабісульфіту і двох режимів стерилізації 105°С-45 хв і 120°С-12 хв на фізико-хімічні показники якості досліджуваного розчину.
2. Встановлено, що додавання 0,03 % натрію метабісульфіту і застосування режиму стерилізації 105°С протягом 45 хв забезпечує стабільність інфузійного розчину «Сорбіцин» як після стерилізації, так і в процесі зберігання.

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

2. Гудзь Н.І. Вплив концентрації антиоксиданту і газової фази на стабільність розчину для

перитонеального діалізу / Н.І.Гудзь, Р.С.Коритнюк // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – С. 1008–1012.

3. Процеси розкладу в полііонних розчинах з енергетичними субстратами / Р.С.Коритнюк, Є.Є.Борзунов, Т.В.Торхова [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 1990. – № 1. – С. 31–35.

4. Терешкина О.И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О.И. Терешкина, И.В.Исаева // Фармация. – 1991. – № 6. – С. 24–28.

5. Торхова Т.В. Разработка технологий полиионных растворов с энергетическими субстратами для инфузий: дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.01. – К., 1989. – 156 с.

6. Fatouros A.; Osterberg T.; Mikaelsson M. Recombinant Factor VIII SQ: Influence of Oxygen, Metal Ions, pH and Ionic Strength on its Stability in Aqueous Solution. Int. J. Pharm. 1997, 155, 121–131.

7. Johnson D.M.; Gu L.C. Autoxidation and Antioxidants. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1st Ed.; Swarbrick, J., Boylan, J.C., Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1988; 1, 415–449.

Надійшла до редакції 08.12.2010.

М.В.Здрайковская, Т.В.Торхова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЯ МЕТАБИСУЛЬФИТА ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА С ГЛЮКОЗОЙ И СОРБИТОЛОМ «СОРБИЦИН»

Ключевые слова: стабильность, глюкоза, антиоксидант, натрия метабисульфит, режим стерилизации, величина рН, оптическая плотность, 5-оксиметилфорфуrol, концентрация стабилизатора

В статье представлены результаты исследований влияния различных концентраций натрия метабисульфита на стабильность исследуемого раствора как после стерилизации при температуре 105 °С в течение 45 мин и 120 °С в течение 12 мин, так и в течение его хранения. Установлена оптимальная концентрация натрия метабисульфита, составляющая 0,03 %, при которой полиэлектролитный инфузионный раствор «Сорбицин» остается стабильным.

М. V. Zdrajkovskaja, T. V. Torkhova

DETERMANATION OF THE MINIMAL CONCENTRATION OF SODIUM METABISULFITE FOR STABILIZATION OF THE INFUSION SOLUTION WITH GLUCOSE AND SORBITOL «SORBICIN»

Key words: stability, glucose, antioxidant, sodium metabisulfite, condition of sterilization, value pH, absorbancy, 5-oxymethylfurfurol, concentration of the stabilizer

S U M M A R Y

The research results of the effect of various concentrations of sodium metabisulfite on the stability of the analyze solution as after sterilization at 105 °С – 45 min. and 120 °С – 12 min. as during storage. It was established that the optimum concentration of sodium metabisulfite is 0.03 %, at which polyelectrolitical infusion solution «Sorbicin» remain stable.