

Summary: technological parameters for obtaining the complex tincture of collecting medicinal plants has been determined. Constant factor are the method (fractional maceration) and the ratio of raw material : the finished product – 1:5. Dynamics of the extraction of substances depending on the extractant, the total time of extraction and the degree of grinding of raw materials has been determined.

Key words: phitopreparation, burdock roots, rhizomes of calamus, nettle leaves, hop cones, Sophora fruits, technological parameters, alopecia.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615.014.4:615.456

ВПЛИВ РЕАКЦІЇ СЕРЕДОВИЩА ТА ТЕМПЕРАТУРИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ З ГЛЮКОЗОЮ “ГЛЮТАЦИН”

© **М. В. Здрайковська, Т. В. Торхова**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: у статті наведені результати досліджень щодо впливу рН середовища і режиму стерилізації на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину з глюкозою “Глютацин”. Визначено температурний режим стерилізації – 105°C –45 хв і оптимальні межі величини рН розчину до стерилізації – 4,97–5,6, при яких глюкоза зазнає найменшої термодеструкції.

Ключові слова: поліелектролітний інфузійний розчин, реакція середовища, стерилізація, глюкоза, 5-оксиметилфорфурол.

Вступ. В основі інфузійної терапії лежить тривале парентеральне введення в організм значних об'ємів лікарських препаратів – стерильних, апірогенних водних розчинів або емульсій, які не містять антимікробних консервантів і зазвичай є ізотонічними відносно плазми крові [1]. Інфузійні розчини на основі електролітів з вуглеводами ефективно використовують для поповнення об'єму внутрішньосудинної та міжклітинної рідини, регуляції реологічних властивостей крові, корекції порушень кислотно-основного балансу, забезпечення парентерального харчування, поповнення формених елементів та окремих компонентів крові [3, 4].

Глюкоза є класичною формою енергетичного субстрату для парентерального харчування [4]. Завдяки участі в різних процесах обміну речовин, глюкоза по-різному впливає на організм: посилює окисно-відновні процеси, покращує дезінтоксикаційну функцію печінки. Парентеральне введення розчинів глюкози частково поповнює водний дефіцит організму. При метаболізмі глюкози в тканинах виділяється значна кількість енергії, яка необхідна для життєдіяльності організму [5]. Тому глюкоза є одним із найпоширеніших компонентів інфузійної терапії.

Однак при зберіганні та стерилізації розчини, що містять глюкозу, набувають блідо-жовтого забарвлення, що свідчить про розклад глюкози [6]. При розкладі відбувається окислення глюкози з утворенням 5-оксиметилфорфуролу, який, у свою чергу, розпадається на мурашину і левулінову кислоти та забарвлені продукти [7,11]. Серед основних факторів термічної деструкції глюкози виділяють тривалість і температуру стерилізації розчину та його величину рН [6]. Крім цього, перевищення часу стерилізації розчинів глюкози призводить до утворення продуктів розкладу, які можуть зумовлювати пірогенні реакції організму [2].

Тому метою нашого дослідження є вивчення впливу температури і реакції середовища на стабільність поліелектролітного інфузійного розчину “Глютацин” та підбір оптимальних меж рН і режиму стерилізації.

Методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження є інфузійний розчин “Глютацин”, який містить іони натрію, калію, кальцію, магнію, цинку, хлорид-іони та глюкозу.

Після термічної стерилізації розчинів, які містять глюкозу, відбувається значне зменшення величини рН середовища. Це пояснюється

процесами деструкції глюкози з утворенням таких органічних кислот, як гліколева, піровиноградна, мурашина та ін. [7]. Інформація відносно значення рН розчинів з глюкозою різна і неоднозначна. Так, Британська і Американська фармакопеї встановлюють значення рН розчинів, що містять глюкозу від 3,5 до 6,5 [8,10]. Польська фармакопея зазначає, що значення рН повинно знаходитись в межах 4,0-6,0 [9].

Відповідно до Державної Фармакопеї України величина рН розчину глюкози та розчину глюкози з натрію хлоридом для інфузій повинна знаходитись в межах 3,5 – 6,5 [1]. Тому для

вивчення впливу температури і рН середовища на термодеструкцію глюкози в поліелектролітному інфузійному розчині нами було виготовлено 5 серій досліджуваного розчину з різними значеннями величини рН від 4,97 до 6,5.

Після розчинення солей і глюкози у воді для ін'єкцій рН розчину становив 4,97. Дане значення рН ми взяли за вихідне. Одержаний розчин ми поділили на 5 рівних об'ємів. Шляхом додавання різної кількості 0,1 М розчину натрію гідроксиду до кожної із 4 серій отримали 5 модельних розчинів з величиною рН, які наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Величина рН модельних розчинів поліелектролітного інфузійного розчину “Глютацин” до і після стерилізації при 105°C – 45 хв і при 120°C – 8 хв

№ за/п	рН до стерилізації	Після стерилізації при 105°C–45хв		Після стерилізації при 120°C–8хв	
		величина рН	зміна рН	величина рН	зміна рН
1	4,97	4,8	0,17	4,69	0,28
2	5,23	5,16	0,07	5,08	0,15
3	5,62	5,57	0,05	5,49	0,13
4	5,95	5,76	0,19	5,63	0,32
5	6,5	5,91	0,59	5,72	0,78

Для виготовлення модельних серій досліджуваного розчину використовували воду для ін'єкцій з рН 5,53, в якій розчиняли інгредієнти – солі і глюкозу, без застосування стабілізаторів. Розчин фільтрували через фільтр з розміром пор 0,22 мкм і розливали у контейнери зі скла марки МТО, закупорювали гумовими пробками 52-369/6с і завальцьовували алюмінієвими ковпачками. З метою дослідження впливу температури і тривалості нагрівання на термодеструкцію розчину кожну серію ділили на дві частини. Першу частину стерилізували при 105 °С протягом 45 хв, а другу при 120 °С протягом 8 хвилин.

Критеріями якості розчинів до і після стерилізації були такі показники: забарвлення, запах, величина рН розчину, оптична густина і коефіцієнт світлопропускання. УФ-спектр і оптичну густину вимірювали за допомогою спектрофотометра “Cary 50” у 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 й обговорення. До стерилізації розчини були прозорі і безбарвні, поглинання в УФ ділянці спектра було практично відсутнє, а коефіцієнт світлопропускання становив 100 %.

Дані таблиці 1 показують, що після стерилізації відбувається зменшення рН у всіх серіях модельних розчинів, що пояснюється утворенням органічних кислот, кількість яких зростає з підвищенням температури стерилізації [7]. Найсуттєвіші

зміни досліджуваної величини рН спостерігаються у розчинах із вихідним його значенням рН 4,97 (вихідне значення) та 5,95 і 6,5 стерилізованих при 120°C – 8 хвилин. При чому зі зміщенням вихідного рН в лужну сторону від 5,95 до 6,5 та використанні більш жорсткого режиму стерилізації зменшення величини рН найбільш помітно і складає 0,32 і 0,78 одиниць рН відповідно.

Найменша зміна рН спостерігається в розчинах із вихідним значенням рН 5,23, 5,62, і при використанні більш м'якого температурного режиму стерилізації – 105°C – 45 хв. При цьому показники зміни досліджуваної величини для вихідного значення рН 4,97, порівняно з іншими, невеликі і складають при стерилізації 105°C – 45 хв 0,17 одиниць рН і при 120°C – 8 хв 0,28 одиниць рН.

Отже, на основі наведених вище результатів можна зробити висновок, що зі збільшенням температурного режиму стерилізації і зміщенням вихідного рН у лужний бік відбувається суттєве падіння величини рН, що може свідчити про деструкцію глюкози у досліджуваному розчині з утворенням органічних кислот [6, 7].

Ступінь руйнування глюкози у водних розчинах оцінюють за концентрацією 5-ОМФ [7, 8, 10] вимірюванням оптичної густини. Тому ми проводили вимірювання даної величини у кожній із 5 модельних серій досліджуваного розчину одразу після стерилізації при двох температурних режимах. В УФ-спектрах відмічалась поява двох чітких смуг поглинання з максимумами 228 і

284 нм. Смуга поглинання при довжині хвилі 228 нм свідчить про утворення дезоксигексазонів – проміжних продуктів дегідратації глюкози до 5-ОМФ, а смуга при довжині хвилі 284 нм свідчить

про утворення 5-ОМФ та споріднених йому сполук. Зміну оптичної густини залежно від вихідного значення рН і режиму стерилізації розчинів наведено на рисунках 1 і 2.

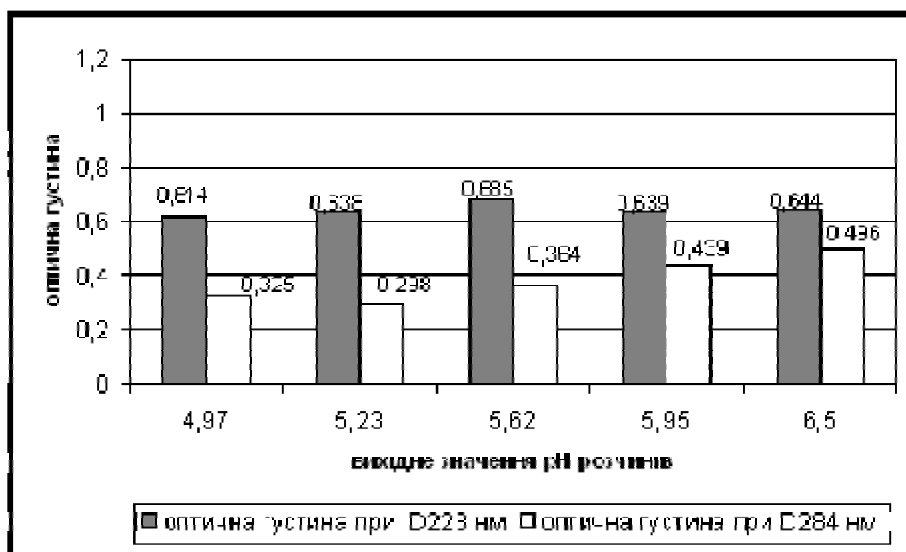


Рис. 1. Залежність зміни оптичної густини від вихідного значення рН інфузійного розчину “Глютацин” при стерилізації 105°C – 45 хв.

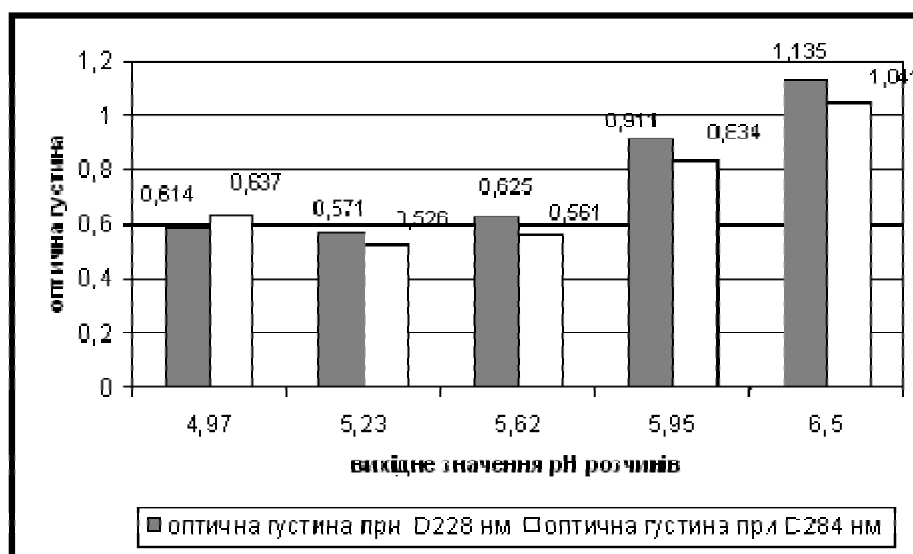


Рис. 2. Залежність зміни оптичної густини від вихідного значення рН інфузійного розчину “Глютацин” при стерилізації 120°C – 8 хв.

На основі даних вимірювання оптичної густини модельних розчинів при двох режимах стерилізації, наведених на рисунках 1 і 2, спостерігається посилення термічної деструкції глюкози зі збільшенням рН від 5,23 до 6,5.

Так, при застосуванні режиму стерилізації 105°C – 45 хв відмічається зменшення утворення 5-ОМФ в межах рН 4,97-5,62 з подальшим збільшенням при підвищенні величини рН досліджуваних модельних розчинів. Аналогічні по-

казники залежності інтенсивності накопичення 5-ОМФ і при стерилізації 120°C протягом 8 хв. Але оптична густина розчинів порівняно з використанням більш м'якого температурного режиму стерилізації більша у 2 рази, що свідчить про посилення деструктивних процесів зі збільшенням температури.

Отже, за результатами дослідження залежності вихідного значення рН і величини оптичної густини, можна зробити висновок, що в межах рН

4,97-5,62 і застосуванні стерилізації 105°C протягом 45 хв відбувається найменше утворення продуктів розкладу глюкози. При цьому вихідне значення рН 4,97 досліджуваного розчину входить в цей діапазон і є оптимальним. Проте в даних межах рН відмічено утворення значної кількості попередників 5-ОМФ – дезоксигекса-

зонів, з яких у процесі зберігання можливе утворення 5-ОМФ [6].

Результати спектрофотометричних досліджень підтверджують і дані вимірювань коефіцієнта світлопропускання модельних розчинів після стерилізації при двох температурних режимах (рис. 3).

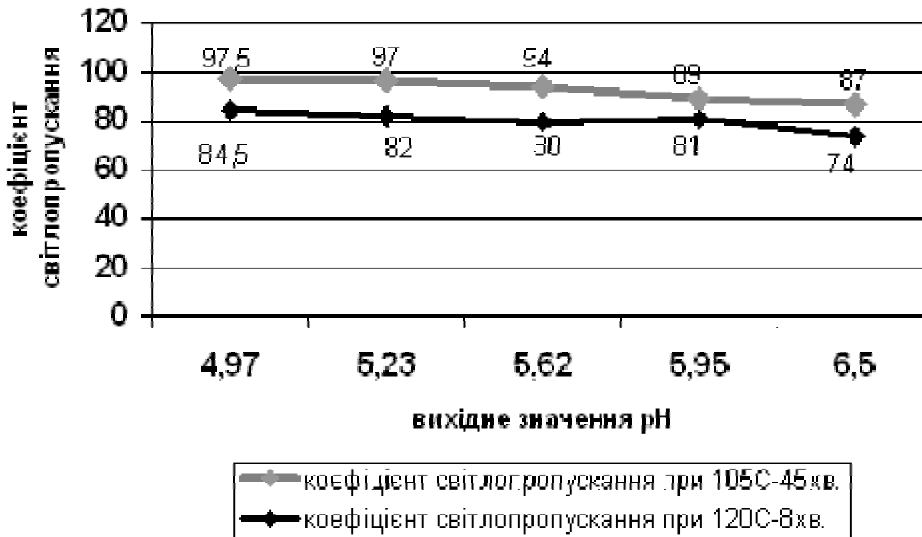


Рис. 3. Залежність коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН і режиму стерилізації.

Спостерігається чітка залежність зміни коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН. У інтервалі значень рН 5,62-6,5 відмічається падіння досліджуваної величини. Після стерилізації при 105°C протягом 45 хв коефіцієнт світлопропускання знаходиться в межах 97,5 – 94 % і лише при вихідному рН 5,95 і 6,5 зменшується до 89 і 87% відповідно. За умови використання більш жорсткої температури стерилізації показники коефіцієнта світлопропускання значно менші. Так, при вихідному рН 4,97 світлопропускання становить 84,5, а вже при рН 6,5 падає до 74%.

Отже, на основі результатів дослідження залежності величини коефіцієнта світлопропускання від вихідного значення рН і режиму стерилізації можна зробити висновок, що найкращі показники коефіцієнта світлопропускання мають модельні розчини з вихідним значенням рН в межах 4,97 – 5,62 і застосуванні більш м'якого режиму стерилізації 105°C – 45 хв, при якому відмічається мінімальне утворення забарвлених продуктів термічного розкладу глюкози.

Висновки 1. Досліджено вплив реакції середовища і температури на процеси розкладу в поліелектролітному інфузійному розчині «Глютацин», що містить комплекс електролітів та глюкозу. Встановлено, що термічна стерилізація призводить до зменшення рН розчинів і появи смуг поглинання з максимумами 228 нм і 284 нм, що свідчить про утворення дезоксигексазонів та 5-ОМФ – продуктів термічного розкладу глюкози.

2. Найменша кількість 5-ОМФ і найкращі показники величини коефіцієнта світлопропускання відмічено в розчинах з вихідними значеннями рН 4,97, 5,23, 5,62.

3. Враховуючи результати наших досліджень і літературні дані про вплив величини рН на стабільність глюкози в інфузійних розчинах, оптимальне значення рН до стерилізації для поліелектролітного інфузійного розчину «Глютацин» знаходиться в межах 4,97 – 5,62 і при застосуванні методу стерилізації 105°C протягом 45 хв.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Довідник «ВФ». Чи можливе утворення токсичних речовин в інфузійних розчинах // Вісник фармації. –

1995. – №3-4. – С. 37-40.

3. Макеєв І.Н. Інфузійно-трансфузійна терапія: справочник – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Издатель Мокеєв, 2002. – 232с.
4. Михельсон В.А. Детская анестезиология и реанима-

тологія / В.А. Михельсон, В.А. Гребенников. – М.: Медицина, 2001. – 469 с.

5. Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия / Н.И. Гуменюк, С.И. Киркилевский. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.

6. Процеси розкладу в полііонних розчинах з енергетичними субстратами / Р.С. Коритнюк, Є.Є. Борзунова, М. Гамаль // Фармацевтичний журнал. – 1990. – №1. – С. 31-35.

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

8. British Pharmacopoeia 1993, London: HMSO / Volume I, II, III, 1993.

9. Farmakopea Polska 2008, wydanie VIII / Panstwowy Zaklad Wydawnictw Lekarskich, Warszawa. – 2008.

10. The United States Pharmacopeia 30 – National Formulary 25 / The United States Pharmacopeial Convention. – 2007.

11. Wplyw odczynu na zmiany zachodzace w roztworach glukozy w czasie wyjalawiania / K. Rogacka-Majcher, L. Janczar, L. Krowczynski // Farm. Pol. – 1989. – 45, №8/9. – P. 519-523.

ВЛИЯНИЕ РЕАКЦИИ СРЕДЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА С ГЛЮКОЗОЙ “ГЛЮТАЦИН”

М. В. Здрайковская, Т. В. Торхова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: в статье представлены результаты исследований относительно влияния pH среды и режима стерилизации на стабильность полиэлектrolитного инфузионного раствора с глюкозой “Глютацин”. Установленный температурный режим стерилизации – 105 – 45 мин и оптимальные пределы величины pH раствора до стерилизации – 4,97–5,62, при которых глюкоза поддается наименьшей термодеструкции.

Ключевые слова: полиэлектrolитный инфузионный раствор, реакция среды, стерилизация, глюкоза, 5-оксиметилфурфурол.

INFLUENCE OF ENVIRONMENT REACTION AND STERILIZATION TEMPERATURE ON THE STABILITY OF POLYELECTROLYTICAL INFUSION SOLUTION WITH GLUCOSE “GLUTACIN”

M. V. Zdraykovska, T. V. Torkhova

National Medical Academy of Post-Graduate Education by P. L. Shupyk

Summary: the research of results of the complex influence of environment reaction and temperature condition of sterilization on the stability of polyelectrolitcal infusion solution with glucose “Glutacin” were presented in this article. There was set the temperature condition of sterilization – 105°C–45 min and the optimum limits of pH solution before sterilization – 4,97–5,62 at which glucose underwent the least thermal destruction.

Key words: polyelectrolitcal infusion solution, reaction of medium, sterilization, glucose, 5-oxymethylfurfural.