

тана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1. «Общие методы контроля лекарственных средств» / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – С. 1013–1047.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии
с курсом ФПК и ПК,
тел. 8(0212) 37-00-06,
e-mail: zharnasek@gmail.com.
Жерносек А. К.

Поступила 26.10.2015 г.

Н. И. Гудзь

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В РАЗРАБОТКЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ДИАЛИЗНЫХ РАСТВОРОВ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,
г. Львов, Украина

Данная статья посвящена разработке методики прямого спектрофотометрического определения продуктов деградации глюкозы (ПДГ) при апробации состава и разработке лабораторной технологии глюкозосодержащих перитонеальных диализных растворов (ПДР). Изменение состава поглощающих веществ после стерилизации вызывает соответствующие изменения спектральных свойств этих растворов. До стерилизации во всех глюкозолактатных ПДР практически отсутствует полоса поглощения в диапазоне 247–500 нм. После стерилизации растворов в спектрах наблюдаются плечо и широкая полоса поглощения, максимум которой находится в интервале длин волн 273–285 нм, а также наблюдается существенное увеличение значения оптической плотности при 228–230 нм, что указывает на образование ПДГ с сопряженными двойными связями. Для всех глюкозолактатных растворов, независимо от концентрации натрия лактата и глюкозы, наблюдается следующая зависимость: чем ниже значение рН раствора до стерилизации, тем более вправо смещен максимум поглощения (батохромное смещение), а также тенденция возрастания оптической плотности при 228–230 нм при увеличении рН от 4,1 до 7,1.

Положение максимумов поглощения глюкозосодержащих растворов без натрия лактата незначительно зависит от рН раствора до стерилизации (2,0–8,1). Для всех растворов после стерилизации характерна следующая зависимость в структуре спектра: наблюдаются две полосы поглощения, первая имеет максимум поглощения при 228–231 нм, вторая – при 281,5–285 нм. При уменьшении рН наблюдается батохромное смещение максимумов поглощения.

Ключевые слова: продукты деградации глюкозы, перитонеальный диализ, растворы, 5-оксиметилфурфурол, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен.

ВВЕДЕНИЕ

Спектрофотометрический метод анализа широко используется в фармацевтическом анализе с целью идентификации и определения количественного содержания действующих веществ, определения примесей в лекарственных средствах. Положение

максимума в спектре поглощения является важной оптической характеристикой вещества, поскольку характер и вид спектра поглощения характеризуют его качественную индивидуальность. Изменение состава и строения поглощающих веществ вызывает соответствующие изменения спектральных свойств поглощающих систем [1].

ПДР применяются в больших объемах с целью выведения из организма человека продуктов метаболизма, избытка электролитов и воды в терминальной стадии хронической болезни почек. Главным механизмом удаления воды является осмотическая ультрафильтрация, которая создается с помощью прибавления в растворы глюкозы в концентрациях 1,35–4% [2].

Одним из методов обеспечения стерильности этих растворов является термическая стерилизация. В процессе термической стерилизации глюкоза претерпевает химические процессы β-элиминации, фрагментации и альдольной конденсации. В результате этих процессов образуются различные соединения, которые поглощают свет и обладают биологическими свойствами. Основную группу ПДГ составляют α,β-дикарбонильные соединения (глюкозон, 3-деоксиглюкозон (3-ДГ), 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен (3,4-ДГЕ), глиоксаль, метилглиоксаль и др.), а также производные фурфурола. 3-ДГ, 3,4-ДГЕ и 5-оксиметилфурфурол (5-ОМФ) образуются в процессе постепенной дегидратации глюкозы [3–5]. Эти соединения заявлены как цитотоксические, при этом, 3,4-ДГЕ как наиболее цитотоксический [4]. 5-ОМФ используется как маркер качества глюкозосодержащих растворов для парентерального применения [6]. Это соединение образуется в результате отщепления молекулы воды от 3,4-ДГЕ [5]. В 1994 г. ученые Като и др. продемонстрировали токсические и иммуносупрессивные свойства 3,4-ДГЕ. Т. Линден и др. подтвердили цитотоксическое действие 3,4-ДГЕ *in vitro* на клетки фибробластов мышей линии L-929. Они установили, что это вещество является основным в проявлении бионесовместимости ПДР и перитонеальной мембраны [4]. Поэтому актуальна разработка методик для качественного и количественного анализа ПДГ не только для рутинного контроля качества, но и для ранних стадий фармацевтической разработки ПДР при изучении большого числа образцов.

Целью исследования было разработать методику спектрофотометрического определения ПДГ в исследуемых растворах для перитонеального диализа на ранних стадиях фармацевтической разработки, а также изучить и обосновать структуру электронных спектров поглощения растворов до и после их стерилизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы: систематизации, обобщения, сравнения, физико-химические (потенциометрический, спектрофотометрический) для характеристики данных технологических и аналитических экспериментов, выводов о влиянии рН растворов до стерилизации на изменение реакции среды, структуры и вида спектра поглощения, значения оптических плотностей при длинах волн 228–230 нм, 247 нм, 252–260 нм и 273–286 нм после стерилизации, а также для установления сходства и различий в структуре спектров.

Спектрофотометрические исследования растворов до и после стерилизации проводили на спектрофотометрах «Cary 50» и «Cary 100» производства фирмы «Varian» (США), а также «Lambda 20» производства фирмы «Perkin Elmer» (США), «Specord 210 Plus» производства фирмы «Analytik Jena», (Германия). Спектры поглощения растворов без разведения измеряли в интервале длин волн 200–500 нм. Измерение спектра поглощения испытуемых растворов проводили с использованием кюветы с толщиной слоя жидкости 1 см и компенсационного раствора – вода очищенная.

Разработанная методика прямого спектрофотометрического метода апробировалась для оценки процесса деградации глюкозы и влияния технологических факторов на этот процесс. Процесс деградации глюкозы оценивали по изменению значения рН после стерилизации, значениям оптической плотности при длинах волн 228–230 нм, 247 нм, 252–260 нм и в диапазоне 273–286 нм до и после стерилизации. Согласно литературным данным, 3,4-ДГЕ имеет максимум поглощения при 228 нм, 5-ОМФ при 284 нм. 5-ОМФ при 228 нм также поглощает свет [4, 7]. Поэтому при исследованиях мы исходили из закона аддитивности оптических плотностей: если в растворе присутствует несколько поглощающих веществ, то оптическая плотность равна сумме вкладов каждого из компонентов [8].

Значения рН испытуемых растворов (без разведения) до и после стерилизации измеряли на рН-метрах «MP-220» (Швейцария), «рН-150 М» (Беларусь), «Sartorius AG» (Германия) при одной и той же температуре в интервале от 20°С до 25°С. Перед

измерениями pH-метры калибровали при помощи буферного раствора с pH 4,01 и одного-двух буферных растворов с значениями pH 6,87; 7,0; 9,18; 10,01. Электроды погружали в испытуемый раствор и измеряли pH в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Для разработки состава и лабораторной технологии исследовали 12 растворов,

содержащих (в ммоль/л): ионы натрия 92, 102, 112, 132; ионы кальция 1,25; ионы магния 0,25; хлорид-ионы 95, 100, лактат-ионы 0, 10, 20, 35, 40. Все растворы содержали 15, 25 или 42,5 (44,0) г/л глюкозы моногидрата (таблица 1). Состав предложенных растворов соответствует требованиям Европейской Фармакопеи (ЕФ) на растворы для ПД.

Таблица 1 – Состав исследуемых растворов для перитонеального диализа

Номер лабораторной серии	Концентрация ионов, ммоль/л					Концентрация глюкозы моногидрата, г/л	*Режим стерилизации
	Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ CH(OH)COO ⁻		
11205	132	1,25	0,25	95	40	15,0	режим 1
10408	102	1,25	0,25	95	10	42,5	-//-
20408	112	1,25	0,25	95	20	42,5	-//-
30508	92	1,25	0,25	95	0	15,0	-//-
40508	112	1,25	0,25	95	20	42,5	-//-
51008	92	1,25	0,25	95	0	15,0	-//-
61008	92	1,25	0,25	95	0	42,5	-//-
10413	132	1,25	0,25	95	40	15,0	режим 2
20413	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-//-
30513	132	1,25	0,25	95	40	15,0	-//-
40513	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-//-
20415	132	1,25	0,25	100	35	25,0	-//-

Примечание: режим 1 – стерилизация паром под давлением при температуре 111±1°C в течение 45 мин; режим 2 – стерилизация паром под давлением при температуре 122±1°C в течение 15 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Анет, цис-форма 3,4-ДГЕ имеет максимум поглощения при 228 нм. Эта длина волны является типичной абсорбционной характеристикой ненасыщенных α,β -дикарбонильных соединений [4]. Согласно Д. Браун и соавт., этот максимум поглощения обусловлен наличием в молекуле 3,4-ДГЕ енонового хромофора и дополнительной двойной связи (альдегидная группа), сопряженной с хромофором. 3,5,5-триметилциклогексенон в 95% этаноле имеет две полосы поглощения, отвечающие переходам с локальным возбуждением $\lambda_{\max} = 325$ нм ($\epsilon = 62,5$) и с переносом заряда $\lambda_{\max} = 234$ нм ($\epsilon = 11000$) [9]. Как указывают Т. Линден и др., при 228 нм наблюдается абсорбция немногих ПДГ, среди которых 3,4-ДГЕ и 5-ОМФ [4]. Согласно публикации Джунхуа Занг и соавторов, спектр поглощения 5-ОМФ в концентрациях, близких к его концентрациям в ПДР, имеет две полосы поглощения. Первая полоса с низкой интенсивностью поглощения с максимумом ~ 230 нм и вторая

с высокой интенсивностью с максимумом поглощения 284 нм. Интенсивность второй полосы поглощения в 6 раз выше интенсивности первой полосы [7]. Несмотря на цитоксичность ПДГ, ЕФ не устанавливает предел их количественного содержания, за исключением 5-ОМФ [10].

Продуктом необратимого отщепления одной молекулы воды от молекулы 3,4-ДГЕ является 5-ОМФ. Это вещество является маркером качества растворов глюкозы для парентерального применения, растворов для ПД, а также продуктов питания, например, меда, сиропов, джемов [6, 11]. Для рутинного контроля ЕФ рекомендует определять 5-ОМФ спектрофотометрическим методом (метод Winkler) в глюкозо-содержащих растворах для ПД. Этот метод предусматривает образование окрашенного комплекса толуидина и барбитуровой кислоты с 5-ОМФ и измерение оптической плотности окрашенного раствора при 550 нм. Монография ЕФ на растворы для перитонеального диализа устанавливает предел количественного содержания 5-ОМФ: в лактат- и ацетатсодержащих

растворах содержание 5-ОМФ не должно превышать 10 мкг на 25 мг глюкозы, в гидрокарбонатсодержащих – 20 мкг на 25 мг глюкозы [10]. Метод Winkler имеет существенный недостаток: толуидин признан канцерогенным веществом [11]. Поэтому этот метод определения 5-ОМФ нецелесообразно использовать на начальных этапах фармацевтической разработки растворов для ПД, когда требуется определение 5-ОМФ в большом количестве образцов для изучения влияния многих фармацевтических факторов на содержание 5-ОМФ (рН, режим стерилизации, концентрация глюкозы, натрия лактата и др.) [2, 3, 12–14].

Как показали экспериментальные исследования, до стерилизации в спектрах поглощения глюкозолактатных растворов практически отсутствует полоса погло-

щения в диапазоне 247–500 нм. Отсутствие поглощения в этом диапазоне можно объяснить отсутствием сопряженных хромофоров в молекуле глюкозы. Альдегидная группа, как изолированный хромофор, имеет максимум поглощения при 160 нм, карбоксильная группа поглощает ниже 220 нм [15]. После стерилизации лактатосодержащих растворов в спектрах наблюдаются плечо и широкая полоса поглощения, максимум которой находится в интервале длин волн 285–273 нм, что указывает на образование ПДГ с сопряженными двойными связями в молекуле. При 252–260 нм полоса поглощения характеризуется минимумом поглощения (точкой перегиба), начиная с которого наблюдается интенсивное увеличение оптической плотности при уменьшении длины волны до 200 нм (рисунок).

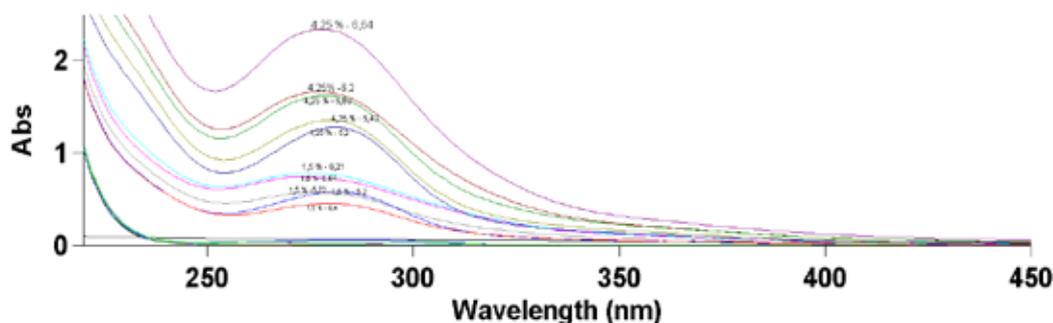


Рисунок – Структура спектра поглощения растворов серий 30513 и 40513 до и после стерилизации

Образование ПДГ с сопряженными связями сопровождается изменениями рН растворов. Изменения рН растворов после стерилизации, оптическая плотность растворов до и после стерилизации при 228–230 нм и 273–286 нм представлены в таблице 2. Обобщенные результаты изучения изменения рН растворов после термической стерилизации с целью установления закономерностей влияния рН на деградацию глюкозы, а также выбора и обоснования состава и лабораторной технологии глюкозосодержащих ПДР представлены в статье в одном из предыдущих номеров журнала «Вестник фармации» [12].

Для точки перегиба наблюдается следующая зависимость: во всех лактатсодержащих растворах при рН 5,0–7,1 точка перегиба находится в диапазоне 252–260 нм (концентрация натрия лактата незна-

чительно влияет на положение минимума поглощения).

Спектры поглощения представляют собой аддитивную сумму поглощений ряда изолированных и сопряженных хромофорных систем [8]. Среди сопряженных систем – еноновый хромофор молекулы 3,4-ДГЕ и кольцо фурана в молекуле 5-ОМФ [9, 15].

При постепенном отщеплении молекул воды от глюкозы образуются соединения с различным содержанием двойных связей. Причем, чем больше в молекуле число сопряженных двойных связей, тем больше длина волны–максимума поглощения данного вещества смещена вправо. Как показывают экспериментальные данные 3,4-ДГЕ имеет максимум поглощения при 228–231 нм, а 5-ОМФ – при 273–285 нм. Из спектров поглощения некоторых биологически важных соединений видно, что чем больше

Таблица 2 – Физико-химические показатели растворов для перитонеального диализа с различным содержанием натрия лактата и глюкозы моногидрата

рН		Δ рН	Оптическая плотность раствора			
до стерилизации	после стерилизации		до стерилизации		после стерилизации	
			при λ 228-230 нм	при λ 273-286 нм	при λ 228-230 нм	В λ _{max}
состав: ионы в ммоль/л: натрия 92, кальция 1,25, магния 0,25, хлорид 95, лактат 0; глюкозы моногидрат 1,5 %; серия 30508						
8,1	4,6	3,5	0,015-0,014	0,009	0,555 λ _{max} =228,5	0,228 λ _{max} =282
6,03	4,59	1,44	0,025-0,024	0,016-0,015	0,455 λ _{max} =229	0,186 λ _{max} =284
5,48	4,58	0,90	0,003	0,001	0,420 λ _{max} =229	0,163 λ _{max} =284
4,09	4,04	0,05	0,015-0,014	0,009-0,008	0,186 λ _{max} =229	0,193 λ _{max} =285
2,94	2,95	-0,01	0,015-0,014	0,009	0,091 λ _{max} =230	0,166 λ _{max} =285
2,03	2,03	0	0,024-0,023	0,013	0,116 λ _{max} =231	0,308 λ _{max} =285
серия 051008						
7,34	4,77	2,57	0,025-0,023	0,014-0,012	0,628 λ _{max} =228	0,233 λ _{max} =281,5
5,84	4,46	1,38	0,006	0,004	0,358 λ _{max} =229	0,238 λ _{max} =284
4,97	4,35	0,62	0,014-0,013	0,008-0,007	0,367 λ _{max} =228,5	0,267 λ _{max} =284
4,38	4,25	0,13	0,017-0,016	0,010-0,008	0,270 λ _{max} =229	0,215 λ _{max} =284
3,93	3,90	0,03	0,012-0,011	0,007-0,006	0,181 λ _{max} =229	0,193 λ _{max} =284
2,96	2,94	0,02	0,008-0,007	0,005-0,004	0,099 λ _{max} =229	0,172 λ _{max} 284,5
2,45	2,43	0,02	0,018	0,011-0,009	0,119 λ _{max} =229,5	0,215 λ _{max} =284
2,06	2,04	0,02	0,009-0,008	0,005-0,004	0,119 λ _{max} =231	0,332 λ _{max} =284
состав: ионы в ммоль/л: натрия 132, кальция 1,25, магния 0,25, хлорид 95, лактат 40; глюкозы моногидрат 1,5 %; серия 11205						
6,50	5,81	0,79	-*	-	0,912-0,787	0,304 λ _{max} =273
6,21	5,79	0,42	-	-	0,877-0,754	0,257 λ _{max} =276
5,91	5,69	0,22	0,343-0,234	-0,004 - -0,003	0,879-0,757	0,246 λ _{max} =279
5,60	5,53	0,07	-	-	0,867-0,748	0,235 λ _{max} =280
5,31	5,30	0,01	0,385-0,270	0,014-0,013	0,865-0,742	0,249 λ _{max} =281
5,04	5,04	0	0,406-0,290	0,018-0,016	0,795-0,666	0,329 λ _{max} =285
серия 10413						
6,52	6,39	0,13	-	-	0,326-0,242	0,033-0,027 макс. н/о**
6,21	6,20	0,01	0,2787 (228 нм)	0,0058 (284 нм)	0,301-0,218	0,024-0,021 макс. н/о
5,70	5,73	-0,03	0,2913 (228 нм)	0,0054 (284 нм)	0,302-0,219	0,017-0,015 макс. н/о
5,42	5,44	-0,02	0,3265 (228 нм)	-	0,301-0,217	0,016-0,015 макс. н/о
5,23	5,23	0	0,2964 (228 нм)	0,0100 (284 нм)	0,319-0,233	0,018-0,015 макс. н/о
серия 30513						
6,64	5,63	1,01	0,308-0,221	0,056-0,061	1,310-1,193	0,744 λ _{max} = 273
6,21	5,57	0,64	0,279-0,195	0,026-0,022	1,399-1,283	0,781 λ _{max} = 275
5,72	5,50	0,22	-	-	1,161-1,053	0,573 λ _{max} = 276
5,40	5,35	0,05	0,296-0,210	0,022-0,018	1,019-0,916	0,454 λ _{max} = 280
5,20	5,17	0,03	0,290-0,205	0,011-0,008	1,032-0,928	0,581 λ _{max} = 281
состав: ионы в ммоль/л: натрия 132, кальция 1,25, магния 0,25, хлорид 100, лактат 35; глюкозы моногидрат 2,5 %, серия 20415						
6,44	5,72	0,72	0,253-0,174	0,0076-0,0082	1,428-1,324	0,565 λ _{max} = 278
6,05	5,65	0,40	0,259-0,179	0,0076-0,0083	1,422-1,319	0,527 λ _{max} = 276
5,72	5,57	0,15	0,258-0,178	0,0068-0,0069	1,249-1,152	0,385 λ _{max} = 278
5,42	5,39	0,03	0,263-0,181	0,002-0,003	1,190-1,095	0,382 λ _{max} = 281
5,21	5,21	0	0,272-0,189	0,004-0,005	1,139-1,045	0,418 λ _{max} = 283
состав: ионы в ммоль/л: натрия 122, кальция 1,25, магния 0,25, хлорид 95, лактат 10; глюкозы моногидрат 4,25% серия 10408						
6,42	5,22	1,20	0,105-0,076	0,019-0,013	0,956-0,911	0,426 λ _{max} = 275
6,15	5,22	0,93	0,070	-	0,997-0,950	0,461 λ _{max} = 274,5
5,93	5,21	0,72	0,072	-	0,997-0,949	0,456 λ _{max} = 275

Продолжение таблицы 2

рН		Δ рН	Оптическая плотность раствора			
до стерилизации	после стерилизации		до стерилизации		после стерилизации	
			при λ 228-230 нм	при λ 273-286 нм	при λ 228-230 нм	В λ _{max}
5,65	5,20	0,45	0,078	-	0,940-0,895	0,415 λ _{max} =277,5
5,34	5,16	0,18	0,080	-	0,903-0,860	0,398 λ _{max} =277
5,08	5,06	0,02	0,082	-	0,854-0,819	0,344 λ _{max} =279
Состав: ионы в ммоль/л: натрия 112, кальция 1,25, магния 0,25, хлорид 95, лактат 20; глюкозы моногидрат 4,25 %, серия 20408						
6,44	5,41	1,03	0,182-0,129	0,021-0,019	1,484-1,403	0,495 λ _{max} =274
6,17	5,37	0,80	0,166-0,114	0,011-0,010	1,367-1,293	0,504 λ _{max} =275
5,91	5,35	0,56	0,168-0,116	0,012-0,010	1,405-1,328	0,520 λ _{max} =275
5,64	5,31	0,35	0,175-0,122	0,014-0,013	1,378-1,302	0,501 λ _{max} =276
5,35	5,21	0,14	0,181-0,127	0,016-0,013	1,375-1,299	0,511 λ _{max} =278
5,03	5,02	0,01	0,194-0,138	0,019-0,015	1,265-1,194	0,484 λ _{max} =281
серия 40508						
7,10	5,38	1,72	0,159-0,107	0,002-0,003	1,276-1,193	0,623 λ _{max} =274
6,27	5,38	0,89	0,157-0,105	0,000	1,156-1,078	0,504 λ _{max} = 274,5
5,55	5,29	0,26	0,172-0,119	0,003-0,004	1,184-1,106	0,547 λ _{max} =276
5,05	5,03	0,02	0,176-0,121	0,004-0,003	1,046-0,975	0,544 λ _{max} =280
4,57	4,59	-0,02	0,207-0,148	0,005-0,005	0,848-0,776	0,612 λ _{max} =283
4,09	4,11	-0,02	0,276-0,206	0,009-0,008	0,626-0,549	0,521 λ _{max} =284
Состав: ионы в ммоль/л: натрия 132, кальция 1,25, магния 0,25, хлорид 95, лактат 40; глюкозы моногидрат 4,25%, серия 20413						
6,54	5,48	1,06	0,305 (228 нм)	0,024 (284 нм)	1,509-1,390	0,854 λ _{max} =275
6,12	5,50	0,62	0,284 (228 нм)	0,014 (284 нм)	1,375-1,261	0,706 λ _{max} =274
5,73	5,43	0,3	0,335 (228 нм)	0,034 (284 нм)	1,283-1,172	0,621 λ _{max} =275
5,42	5,30	0,12	0,340 (228 нм)	0,033 (284 нм)	1,147-1,042	0,541 λ _{max} =278
5,24	5,24	0	0,331 (228 нм)	0,025 (228 нм)	0,354-0,268	макс. н/о; 0,041-0,037 при 273-286 нм
серия 40513						
6,64	5,31	1,33	0,267-0,186	0,017-0,014	3,107-2,947	2,335 λ _{max} =278
6,20	5,36	0,84	0,270-0,189	0,021-0,016	2,628-2,484	1,662 λ _{max} =277
5,68	5,31	0,37	0,283-0,200	0,020-0,015	2,465-2,327	1,621 λ _{max} =278
5,43	5,25	0,18	0,295-0,211	0,024-0,020	2,194-2,066	1,357 λ _{max} =280
5,20	5,15	0,05	0,317-0,229	0,042-0,043	1,995-1,872	1,282 λ _{max} =281

Примечание: * – измерения не проводились; ** – максимум не обнаружен в диапазоне 273-286 нм.

в молекуле число сопряженных двойных связей, тем больше длина волны–максимума поглощения данного вещества. Например, молекулы пероксидов жирных кислот содержат две сопряженные двойные связи (диеновые конъюгаты), максимум в спектре поглощения лежит при 233 нм. Продукты пероксидного окисления липидов, содержащие три сопряженные двойные связи (триеновые конъюгаты), имеют максимум поглощения уже при длине волны 260–280 нм. Ретиналь, молекулы которого содержат 6 сопряженных двойных связей, характеризуется максимумом поглощения при 360 нм [16].

Положение максимума поглощения глюкозолактатных растворов зависит в первую очередь от рН раствора до сте-

рилизации. Для всех глюкозолактатных растворов, независимо от концентрации натрия лактата и глюкозы, наблюдается следующая закономерность: чем ниже значение рН раствора до стерилизации, тем более вправо смещен максимум поглощения (батохромное смещение). При значениях рН 6,4 и выше во всех растворах максимум поглощения находится в интервале 278–273 нм. При значениях рН 5,0–5,2 во всех растворах максимум поглощения смещается в сторону больших длин волн и находится в интервале 285–279 нм (батохромное смещение). Структура спектров поглощения двух серий глюкозолактатных ПДР представлена на рисунке.

Как показали экспериментальные исс-

ледования, до стерилизации в спектрах поглощения глюкозосодержащих растворов без натрия лактата отсутствует полоса поглощения в диапазоне 218–500 нм. Оптическая плотность при 218 и 500 нм составляет 0,010–0,034 и 0,000 соответственно. После стерилизации положение максимумов поглощения незначительно зависит от pH раствора до стерилизации. Для всех растворов характерна следующая закономерность в структуре и виде спектра: наблюдаются две полосы поглощения, первая имеет максимум поглощения при 228–231 нм, вторая – при 281,5–285 нм. Для двух полос поглощения при увеличении pH от 2,0 до 8,1 характерно гипсохромное смещение для двух максимумов: от 231 до 228 нм и от 285 до 281,5 нм. Эти полосы поглощения обусловлены присутствием 3,4-ДГЕ ($\lambda_{\max}=228$ нм) и 5-ОМФ (284 нм) [4, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До стерилизации в глюкозолактатных ПДР практически отсутствует полоса поглощения в диапазоне длин волн 247–500 нм. После стерилизации структура и вид спектра зависят от концентрации натрия лактата и pH раствора до стерилизации. В спектре наблюдаются плечо и широкая полоса поглощения, максимум которой находится в интервале длин волн 273–285 нм, что указывает на образование продуктов деградации глюкозы с сопряженными связями в молекуле. При длинах волн 252–260 нм полоса поглощения характеризуется минимумом поглощения (точкой перегиба), начиная с которого наблюдается интенсивное увеличение оптической плотности при уменьшении длины волны до 200 нм. Также наблюдается существенное увеличение значения оптической плотности при длине волн 228–230 нм и возрастание оптической плотности при увеличении pH от 4,1 до 7,1. Для всех глюкозолактатных растворов, независимо от концентрации натрия лактата и глюкозы, наблюдается следующая зависимость: чем ниже значение pH раствора до стерилизации, тем более вправо смещен максимум поглощения (батохромное смещение). При значениях pH 4,1–7,1 во всех растворах максимум поглощения находится в интервале длин волн 273–285 нм.

Положение максимумов поглощения после стерилизации глюкозосодержащих

растворов без натрия лактата незначительно зависит от pH раствора до стерилизации (2,0–8,1). Наблюдается следующая зависимость в структуре спектра: наблюдаются две полосы поглощения, первая имеет максимум поглощения при 228–231 нм, вторая – при 281,5–285 нм, которые обусловлены образованием 3,4-ДГЕ и 5-ОМФ.

SUMMARY

N. I. Hudz

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS IN THE DEVELOPMENT OF PERITONEAL DIALYSIS SOLUTIONS

This article is dedicated to the development of the analytical technique of direct spectrophotometric determination of glucose degradation products (GDP) in the elaboration of composition and laboratory technology of glucose-containing peritoneal dialysis solutions.

Before sterilization there is almost no absorption in the range of 247–500 nm in all the peritoneal dialysis solutions containing dextrose and sodium lactate. After sterilization, the structure and form of the spectra depend on the value pH of a solution before sterilization. After sterilization the shoulder and broad absorption band are observed in the spectra of the solutions. Absorption band has maximum in the wavelength range of 273–285 nm, indicating the formation of GDP with conjugated double bonds. At 252–260 nm absorption band is characterized by a minimum absorption (inflection point) from which an intense increase of absorption is starting with decrease of wavelength up to 200 nm. Also the significant increase in the absorption at 228–230 nm is observed and there is a trend of increasing absorption with increasing pH from 4,1 to 7,1. For all the solutions, irrespective of the concentrations of sodium lactate and glucose, the following regularity is observed: the lower the pH of the solution before sterilization is, the more right absorption maximum is shift (bathochromic shift). At pH 4,1–7,1 in all the solutions absorption maximum is in the range of 273–285 nm.

The position of the absorption maxima of the solutions without sodium lactate slightly depends on the value pH of the solution before sterilization (2,0–8,1). For all the solutions, the following pattern is observed in the structure of the spectra: there are two absorption bands, the first one has a maximum absorption at 228–231 nm, and the second – at 281,5–285 nm, which are due to the formation

of 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) and 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF).

Keywords: dextrose degradation products, peritoneal dialysis, solutions, 5-hydroxymethylfurfural, 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фізико-хімічні методи аналізу. Практичне керівництво: Учеб. посібник для вузів / В. Б. Алесковський [і др.]; під ред. В. Б. Алесковського. – Л.: Хімія, 1988. – 376 с.

2. Гудзь, Н. І. Прямий спектрофотометричний метод виявлення і визначення продуктів розкладання глюкози в розчинах для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали II Міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції (м. Харків, 12–13 листопада 2015 р.). – Харків, 2015. – С. 317–318.

3. Гудзь, Н. І. Стабільність глюкозоелектролітичних розчинів з вмістом глюкози 1,5 % і 4,25 % / Н. І. Гудзь // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. Випуск XXIV. – С. 85–86.

4. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE): a cytotoxic glucose degradation product in fluids for peritoneal dialysis / T. Linden [et al.] // *Kidney International*, 2002. – Vol. 62. – P. 697–703. – Режим доступу: <http://www.nature.com/ki/journal/v62/n2/pdf/4493154a.pdf>. – Дата доступу: 25.10.2015.

5. Identification and determination of α -Dicarbonyl compounds formed in the degradation of sugars / Teruyuki Usui [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2007. – №10. – P. 2465–2472. – Режим доступу: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1271/bbb.70229>. – Дата доступу: 25.10.2015 г.

6. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство: «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство: «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2014. – Т.3. – 732 с.

7. Rapid Method for the Determination of 5-Hydroxymethylfurfural and Levulinic Acid Using a Double-Wavelength UV Spectroscopy / Junhua Zhang [et al.] // *The scientific World Journal*. – 2013, article ID 506329. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/506329>. – Дата доступу: 25.10.2015.

8. Основы аналитической химии: В 2 кн. Кн. 2. Методы химического анализа / Под ред. Ю. А. Золотова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1999. – 494 с.

9. Браун, Д. Спектроскопия органических веществ: Пер. с англ. / Д. Браун, А. Флойд, М. Сейнзбери. – М.: Мир, 1992. – 300 с.

10. *European Pharmacopoeia*, 8-th ed. 2014. – 3656 p.

11. Identification and Quantification of 5-Hydroxymethyl Furfural HMF in Some – Containing Food Products by HPLC / Suzan Zein Alabdeen Makawi [et al.] // *Pakistan Journal of nutrition*. – 2009. – №8 (9). – P. 1391–1396. Режим доступу: <http://scialert.net/fulltext/?doi=pjn.2009.1391.1396>. – Дата доступу: 25.10.2015.

12. Гудзь, Н. І. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н. І. Гудзь // *Вестник фармації*. – 2015. – №2(68). – С. 33–40.

13. Гудзь, Н. І. Вплив рН на термодеструкцію глюкози в розчині з вмістом моногідрату глюкози 1,5% для перитонеального діалізу // *Фармацевтичний часопис*. – 2006. – №1. – С. 111–112.

14. Гудзь, Н. І. Вивчення фізико-хімічних властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів / Н. І. Гудзь // *Фармацевтичний часопис*. – 2008. – № 6. – С. 68–74.

15. Органічна хімія: У 3 кн.: Кн. 1. Основи будови органічних сполук / В. П. Черних, Б. С. Зіменковський, І. С. Гриценко: (Підручник для фарм. вузів і факультетів). – Х.: Вид-во «Основа» при Харківському державному університеті, 1993. – 145 с.

16. Владимиров, Ю. А. Фізико-хімічні основи фотобіологічних процесів: Учеб. посібник для мед. і біол. спец. вузів / Ю. А. Владимиров, А. Я. Потапенко. – М.: Высш. шк., 1989. – 199 с.

Адрес для кореспонденції:

79010, Україна,
г. Львов, ул. Пекарская, 75,
Львовский национальный медицинский университет
им. Данила Галицкого,
кафедра технологии лекарств и биофармации,
+38 (032) 276-85-84,
e-mail: natali_gudz@ukr.net,
Гудзь Н. И.

Поступила 26.11.2015 г.