

УДК 615.281: [547.291 + 547.292] 074

Т. І. Давиденко, О. В. Осейчук, Г. І. Бондаренко, Г. В. Мокшин
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, кафедра фармацевтичної хімії, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, відділ фізико-хімічних основ біотехнології

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ПРЕПАРАТІВ ДЕЗОКСОНУ

В результаті перевірки стабільності препарату дезоксону встановлено, що вона залежить від концентрації надоцтової кислоти (НОК) та температури зберігання. Відзначена значна стійкість пероксиду водню в дезоксоні. При взаємодії оцтової кислоти з пероксидом водню у присутності катализатора – концентрованої сірчаної кислоти були одержані дезоксони, на вихід НОК впливає температура та час проведення реакції.

Відомо, що пероксид водню є сильним окислювачем [1,2] і широко використовується в охороноздоровчих закладах для дезинфекції, стерилізації та передстерилізаційної очистці. Пероксиду водню притаманні такі властивості як відсутність запаху, швидкий розклад у зовнішньому середовищу на нетоксичні продукти, відсутність алергічної дії [1]. Однак пероксид водню малостабільний, має виражену місцевоподразнюючу дію та низьку бактерицидну активність. Крім того реакції окислення багатьох речовин, зокрема органічних, проходять дуже повільно та потребують їх активації.

Враховуючи, що бактерицидний ефект пероксиду водню зумовлений своєрідним аутолітичним вибухом за рахунок пероксидного окислення ліпідів, було відмічено вибіркковість бактерицидної дії за рахунок відповідних компонентів кліткової стінки.

Відомо, що високі окислювальні та спороцидні властивості мають органічні надкислоти [3,4]. На жаль широкому практичному застосуванню надкислот заважають притаманні їм негативні властивості – вибухонебезпечність, нестійкість при зберіганні, агресивність, небезпечність виготовлення та застосування, незручність транспортування.

Тому звернули на себе увагу роботи, в яких пропонувалось для дезинфікуючих та окислювальних систем використання поряд з надкислотами їх суміші з пероксидом водню [2,3]. В результаті були запропоновані такі дезинфікуючі засоби, як дезоксон-1, дезоксон-4.

Дезоксони поєднують антимікробні властивості пероксиду водню і надкислоти, мають високі бактерицидні, віруліцидні та спороцидні властивості. Так, дезоксони з вмістом НОК 0,005-0,05% знищують вегетативні, з 0,3-0,5% - спорові форми мікроорганізмів протягом секунди. Наявність широкого спектру дії дозволяє використовувати такі препарати для стерилізації гнучких ендоскопів. За рубежом на основі НОК випускають препарати вофастерил з вмістом діючої речовини до 40% та перстерил (вміст діючої речовини до 20%). Ці дезинфікатори рекомендовані для дезинфекції виробів медичного призначення зі скла, металу, текстилю, гуми та інш. [2,3].

Враховуючи складну санітарно-епідеміологічну обстановку в Україні, порушення санітарного режиму, недостатню ефективність, а часто і повну відсутність дезинфікуючих засобів, ціллю даної роботи є розгляд методу синтезу та вивчення стабільності дезоксонів з різною концентрацією НОК для встановлення їх гарантованого строку збереження.

Матеріали і методи дослідження

Синтез дезоксону проводили так: до 1 дм³ льодяної оцтової кислоти додавали 10 см³ концентрованої сірчаної кислоти, суміш охолоджували у поліетиленовій колбі до 10°C, потім додавали 3,8 моль 50%-ного пероксиду водню та витримували 30 – 40 год. у темряві при 18 – 20°C. В одержаному препараті дезоксону визначали вміст пероксиду водню та НОК. Кінетичні виміри проводили при 0, 10, 20°C.

Зберігали препарати дезоксону у скляних бутлях, закритих поліетиленовими пробками, при температурі 5–6°C (холодильник) та при кімнатній температурі (18 – 20°C).

Аналізували препарати, що планувались до випуску: дезоксон концентрований (H₂O₂ — 7,9 мас.%, НОК — 21,9 мас. %), дезоксон розбавлений (H₂O₂ — 8,9 мас. %, НОК – 5,8 мас.% при температурі 20-22°C і H₂O₂ – 8,7 мас.%, НОК – 6,3 мас.% при 5 – 6°C), робочий розчин дезоксону, розбавлений 1:50 (концентрація НОК — 0,16 мас.%).

Визначення НОК та пероксиду водню проводили в одній пробі послідовно перманганато- та йодометрією [5,6]:



Контролювали час, протягом якого препарат зберігав 50% НОК та пероксиду водню.

Використовували таку методику: 0,2 – 0,3 г дезоксону зважували у закритому бюксі на аналітичних вагах з погрішністю не більше 0,0005 г і кількісно переносили в конічну колбу. Додавали в колбу 50 см³ дистильованої води, охолодженої до 2-3°C, 15-20 см³ розчину сірчаної кислоти (розбавленої 1:4), перемішували і швидко титрували 0,1 моль/дм³ розчином марганцевокислого калію до появи незникаючого рожевого забарвлення. Потім в колбу додавали 1 см³ молібденовокислого амонію (1% розчин), 10 см³ 10% розчину йодистого калію та 1 – 3 краплі 1% розчину крохмалю. Йод, що виділився, відтитровували 0,1 моль/дм³ розчином сіркуватистокислого натрію до знебарвлення синього розчину.

Концентрацію пероксиду водню (в мас.%) розраховували за формулою:

$$C = \frac{0,0017 \cdot V \cdot K \cdot 100}{m},$$

де C – концентрація пероксиду водню, мас.%;

0,0017 – маса пероксиду водню, яка відповідає 1 см³ розчину марганцевокислого калію з концентрацією 0,1 моль/дм³;

V – об'єм розчину марганцевокислого калію, витраченого на титрування, см³;

K – поправочний коефіцієнт розчину марганцевокислого калію;

m – маса наважки, г.

Масову частку пероксидного кисню у вигляді НОК (X) у відсотках визначали за формулою:

$$X = \frac{0,0038 \cdot V \cdot K}{m},$$

де 0,0038 – маса НОК, яка відповідає 1 см³ розчину сірчаватистоокислого натрію з концентрацією 0,1 моль/дм³;

V – об'єм розчину сірчаватистоокислого натрію, витраченого на титрування, см³;

K – поправочний коефіцієнт розчину сірчаватистоокислого натрію;

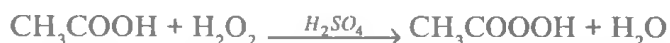
m – маса наважки, г.

За результат аналізу приймали середній арифметичний результат двох паралельних визначень, абсолютна розбіжність між якими не перевищує допустиму розбіжність, рівну 0,3%. Допустима абсолютна погрішність результату аналізу $\pm 0,15\%$ з довірчою вірогідністю 95%.

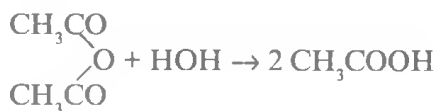
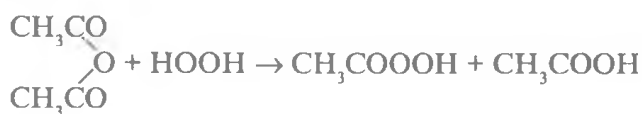
Для можливого підвищення стабільності дезоксону концентрованого (5-6°C) розглянули добавку полівінілпіролідону (ПВП). Для цього до 0,5 см³ дезоксону додали 1г ПВП. Перед початком аналізу розбавляли густу масу дистильованою водою (0,45 см³) до повного розчинення та визначали вміст НОК та пероксиду водню.

Результати дослідження та їх аналіз

При взаємодії оцтової кислоти і пероксиду водню в присутності каталізатора – концентрованої сірчаної кислоти одержані дезоксони з різною концентрацією НОК:



Ми вважали, що цей метод дозволяє більш стабільно одержувати дезоксон в порівнянні з взаємодією пероксиду водню з оцтовим ангідридом у водному середовищі згідно [7]:



Як впливає з отриманих даних, вихід НОК залежить від часу проведення реакції, досягаючи при використанні 50 %-вого пероксиду водню через 48 годин 6,3% (за масою), при цьому вміст пероксиду водню складав 4,8% (таблиця 1).

Кінетичні виміри, проведені при температурах 0, 10, 20 °С показали, що більш швидке утворення НОК спостерігалось при 20°С.

Таблиця 1

Залежність вмісту НОК та пероксиду водню від часу проведення дослідів

Час дослідів, год.	Вміст НОК, мас. %	Вміст H ₂ O ₂ , мас. %
24	2,5	11,0
48	6,3	4,8
72	6,4	4,9

Оскільки Незалежною лабораторією антимікробних препаратів “Біодез” планувалось виробництво дезоксону, для встановлення гарантованого строку зберігання цих препаратів розглянута стабільність при температурах 5 – 6°С та 20 – 22°С, при цьому контролювали час, протягом якого препарат зберігав 50% НОК та 50% пероксиду водню. Результати наведені в таблицях 2 – 5.

Таблиця 2

Стабільність дезоксону концентрованого при 20-22°С

Час аналізу від початку дослідів, доби	Об'єм 0,1 моль/дм ³ Na ₂ S ₂ O ₃ , см ³	Вміст НОК, мас. %	Вміст НОК, % від вих.	Об'єм 0,1 моль/дм ³ KMnO ₄ , см ³	Вміст H ₂ O ₂ , мас. %	Вміст H ₂ O ₂ , % від вих.
14	20,0	21,9	100	16,3	7,9	100
28	17,6	19,3	88	15,6	7,6	97
42	16,5	18,1	82	14,6	7,2	91
56	15,7	17,2	78	14,5	7,1	90
70	11,8	12,9	59	12,9	6,3	80
84	11,5	12,6	58	11,2	5,5	69
98	9,4	10,3	47	9,8	4,8	61
112	9,3	10,2	46	9,9	4,4	56
126	7,1	7,8	35	7,9	3,9	49
140	7,0	7,7	34	7,0	3,4	43
274	6,1	6,8	31	5,8	2,9	37
323	5,2	5,8	26	3,6	1,8	23
344	2,7	3,1	14	2,9	1,4	18
365	2,1	2,3	11	2,5	1,2	15

На основі цих даних можна прийти до висновку, що стабільність розглянутих дезоксонів залежить від температури, вихідного вмісту пероксиду водню і НОК.

Як впливає з приведених даних, дезоксон концентрований (вихідна концентрація НОК – 21,9 мас. %) зберігав 50% НОК протягом 95 діб при 20 – 22°С та 320 діб при 5 – 6°С, тоді як дезоксон розбавлений (вихідна концентрація НОК –

5,8 мас.%) був стабільним протягом 179 діб при 20 – 22°C та 340 діб при 5 – 6°C, (вихідна концентрація НОК – 6,3 мас.%), робочий же розчин дезоксону, розбавлений 1:50 (вихідна концентрація НОК – 0,16 мас.%) зберігався протягом 25 діб при 20 – 22°C.

Таблиця 3

Стабільність дезоксону концентрованого при 5-6°C

Час аналізу від початку дослід, доби	Об'єм 0,1 моль/дм ³ Na ₂ S ₂ O ₃ , см ³	Вміст НОК, мас.%	Вміст НОК, % від вих.	Об'єм 0,1 моль/дм ³ KMnO ₄ , см ³	Вміст H ₂ O ₂ , мас.%	Вміст H ₂ O ₂ , % від вих.
14	20,0	21,9	100	16,2	7,9	100
28	19,8	21,7	99	15,9	7,8	98
42	18,8	20,6	94	15,9	7,8	98
56	17,9	19,6	90	15,2	7,4	94
70	16,4	18,0	82	14,7	7,2	91
84	16,2	17,7	81	14,0	6,9	87
98	16,1	17,6	80	13,9	6,8	86
112	16,0	17,5	79	13,5	6,6	85
126	15,0	16,4	75	13,3	6,5	83
140	14,8	16,3	74	12,8	6,3	79
274	11,9	13,3	61	11,1	5,4	68
323	9,3	10,2	46	9,7	4,8	61
344	8,5	9,3	42	9,6	4,7	60
365	6,7	7,2	33	6,8	3,3	42

Таблиця 4

Стабільність дезоксону розбавленого при 20-22°C

Час аналізу від початку дослід, доби	Об'єм 0,1 моль/дм ³ Na ₂ S ₂ O ₃ , см ³	Вміст НОК, мас.%	Вміст НОК, % від вих.	Об'єм 0,1 моль/дм ³ KMnO ₄ , см ³	Вміст H ₂ O ₂ , мас.%	Вміст H ₂ O ₂ , % від вих.
14	5,1	5,8	100	17,4	8,9	100
28	4,5	5,1	89	16,3	8,3	94
56	4,1	4,7	81	15,5	7,9	89
70	3,9	4,5	77	15,1	7,7	87
84	3,4	4,9	67	13,3	6,8	77
98	3,4	3,9	67	12,6	6,5	73
112	3,1	3,5	61	10,0	5,1	58
126	2,8	3,2	55	9,1	4,6	57
140	2,7	3,0	53	8,7	4,4	52
161	2,5	2,9	50	8,0	4,1	50
179	2,5	2,9	50	7,6	3,9	46
274	2,1	2,4	41	6,8	3,5	44
323	1,6	1,8	32	6,6	3,4	39
344	1,3	1,5	26	6,1	3,1	38
365	1,1	1,2	22	5,9	3,0	35

Стабільність дезоксону розбавленого при 5-6°C

Час аналізу від початку досліду, доби	Об'єм 0,1 моль/дм ³ Na ₂ S ₂ O ₃ , см ³	Вміст НОК, мас. %	Вміст НОК, % від вих.	Об'єм 0,1 моль/дм ³ KMnO ₄ , см ³	Вміст H ₂ O ₂ , мас. %	Вміст H ₂ O ₂ , % від вих.
14	5,5	6,3	100	17,1	8,7	100
28	5,4	6,2	98	16,7	8,6	98
42	5,3	6,1	97	16,7	8,6	98
56	5,2	5,9	95	16,1	8,2	94
70	4,6	5,3	84	15,9	8,1	93
84	4,6	5,3	84	15,8	8,0	92
98	4,6	5,3	84	15,4	7,9	90
112	4,6	5,3	84	15,2	7,8	89
126	4,4	5,0	80	15,1	7,7	88
140	4,3	4,9	79	15,0	7,7	87
161	4,2	4,8	77	14,9	7,6	87
179	4,1	4,7	75	14,8	7,6	87
274	2,9	3,3	52	14,5	7,5	86
323	2,8	3,2	51	14,1	7,2	83
344	2,7	3,1	49	14,0	7,2	83
365	2,5	2,7	43	11,8	6,1	70

Звернено увагу на значну стійкість пероксиду водню у дезоксоні. У дезоксоні концентрованому (вихідна концентрація H₂O₂ – 7,9 мас.%) при 20 – 22°C 50% H₂O₂ зберігалось протягом 126 діб, а при 5 – 6°C протягом 360 діб, для дезоксону розбавленого (вихідна концентрація H₂O₂ 7,9 мас.%) – при 20 – 22°C 160 діб, при 5 – 6°C (вихідна концентрація 8,7 мас.%) залишалось 70% H₂O₂ після 365 діб зберігання.

Зусилля збільшити стабільність дезоксону концентрованого при доданні ПВП, як стабілізатора не дивлячись на те, що він застосовується для стабілізації пероксиду водню, не привели на жаль до бажаного результату. Ми вважаємо, що причина цього криється у взаємодії НОК з ПВП.

Ці результати були представлені у Міністерство охорони здоров'я України, Незалежну лабораторію антимікробних препаратів "Біодез" і використані при встановленні гарантованого строку зберігання дезінфікуючого засобу дезоксон-О, який містить 5,0 – 9,0 мас.% НОК та 10,0 – 15,0 мас.% H₂O₂. Препарат рекомендований для дезінфекції та стерилізації різних об'єктів у медицині, на залізничному транспорті, у пивобезалкогольній, консервній, мікробіологічній промисловості, у сільському господарстві.

Література

1. Белова В. И., Арефьева Л. И., Лимонова В. Е. и др. Основные направления исследований в области создания дезинфекционных и стерилизационных мероприятий. Ч.2.— М., 1990.— С. 137–141.
2. Белова В. И., Волков Ю. П. Основные направления исследований в разработке дезинфицирующих средств. Научные основы дезинфекции и стерилизации. — М., 1991. — С. 13–18.

3. Антоновский В. Л., Бузланова. Аналитическая химия органических пероксидных соединений. - М.: Химия, 1978. — 309 с.
4. Вольнов И. И., Антоновский В. Л. Пероксидные производные и аддукты карбонатов. — М.: Наука, 1985. — 180 с.
5. ТУ 6-02-1283-84. Дезоксон. 1984. 10 с.
6. Сукиасян А. Н., Свитова И. Р. Количественное определение надкислот в растворах, содержащих перекиси водорода// Химико-фармацевтический журнал. — 1983. — Т. 17, № 3. — С. 366 – 368.
7. Мокшин Г.В., Барабаш Р.Д. Бактерицидный препарат перуксусной кислоты и перекиси водорода// Журн. общ. химии. — 1989. — Т.23, № 5. — С.520 – 528.

Т. И. Давиденко, О. В. Осейчук, Г. И. Бондаренко, Г. В. Мокшин

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, кафедра фармацевтической химии, Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, отдел физико-химических основ биотехнологии

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЕЗОКСОНА

Резюме

В результате проверки стабильности препарата дезоксона установлено, что она зависит от концентрации надуксусной кислоты (НУК) и температуры хранения. Отмечена значительная устойчивость пероксида водорода в дезоксоне. При взаимодействии уксусной кислоты и пероксида водорода в присутствии катализатора – концентрированной серной кислоты были получены дезоксоны., на выход НУК влияет температура и время реакции.

Ключевые слова: дезоксон, надуксусная кислота, пероксид водорода, стабильность, синтез.

T. I. Davidenko, O. V. Oseychuk, G. I. Bondarenko

The I. I. Mechnikov's Odessa National University, Chair of pharmaceutical chemistry; A. V. Bogatsky's Physico-Chemical Institute, NAS of Ukraine, Department of physico-chemical basis of biotechnology.

THE SYNTHESIS AND STUDY OF DEZOXON PREPARATIONS STABILITY

Summary

In the result of the examination of the Dezoxon preparation stability in was stated, that in depends on the peracetic and (PAA) concentration and the temperature of storage. The high stability of hydrogen peroxide in Dezoxon is noted. By the interaction of acetic acid and hydrogen peroxide in the presence of concentrated sulphuric acid as a catalyst the Dezoxon were obtained, the yield of PAA is influenced by the temperature and the time of reaction.

Keywords: dezoxon, peracetic acid, hydrogen peroxide, stability, synthesis.