

541.45-17:542.976

STABILIZÁCIA ZRIEDENÝCH ROZTOKOV PEROXIDU VODÍKA

Npor. PharmDr. Pavol PÚČAČ, kpt. PharmDr. Ján SAKÁČ
VÚ 1547, Liptovský Mikuláš
Vojenská nemocnica, Ružomberok

Roztok peroxidu vodíka patrí medzi najčastejšie pripravované liečivé prípravky v lekárňach. Zvlášť v lekárnach nemocničného typu sa pripravuje pre niektoré lôžkové oddelenia vo veľkých dávkach. Adjustuje sa spravidla do nádob zo syntetických polymérov. Z nich sa v prípade potreby odoberá určité množstvo a zvyšok sa uchováva obyčajne pri izbovej teplote, často nechránený pred svetlom.

Ďalším spôsobom je príprava v malých dávkach, určená do rúk pacienta, pre lekárníčky prvej pomoci a podobne, kde sa uchováva neúmerne dlhú dobu (rok i dlhšie).

Stabilita zriedených roztokov peroxidu vodíka je veľmi nízka, ich koncentrácia klesá pod prípustnú hranicu veľmi skoro. Podľa ČsL 4 (1) sa pripravuje v množstve odpovedajúcom najviac trojtýdňovej spotrebe, podľa iných zdrojov je stabilita tohto prípravku zachovaná po dobu ôsmich týždňov (2).

Cieľom tejto práce bolo použitím vhodnej stabilizačnej prísady predĺžiť stabilitu zriedených roztokov peroxidu vodíka.

Pokusná časť

Roztoky a chemikálie:

Peroxid vodíka 28 - 32% (LACHEMA)

Phenacetinum ČsL 4 (Medika, Zvolen)

Destilovaná voda (DP-61)

Odmerný roztok manganistanu draselného 0,02 mol/l

Roztok zriedenej kyseliny sírovej (10 %)

Pracovný postup

Prostým riedením bol pripravený roztok peroxidu vodíka v 3% koncentrácii, ktorý bol rozdelený na dve časti. K jednej časti bol pridaný fenacetín v množstve 0,01 %. Stabilizovaný aj nestabilizovaný roztok bol opäť rozdelený na dve časti a adjustovaný do fliaš z tmavého skla s dobre tesniacim uzáverom.

Jedna dvojica roztokov bola uchovávaná pri izbovej teplote, druhá pri teplote 4 °C. Všetky roztoky boli chránené pred svetlom.

Ďalší deň bola stanovená počiatočná koncentrácia stabilizovaného aj nestabilizovaného roztoku. Približne v pätnásťdňových intervaloch bol sledovaný úbytok koncentrácie peroxidu vodíka oxido-redukčným stanovením pomocou odmerného roztoku manganistanu draselného v kyslom prostredí. Metodika je popísaná v ČsL 4, zväzok II, strana 352.

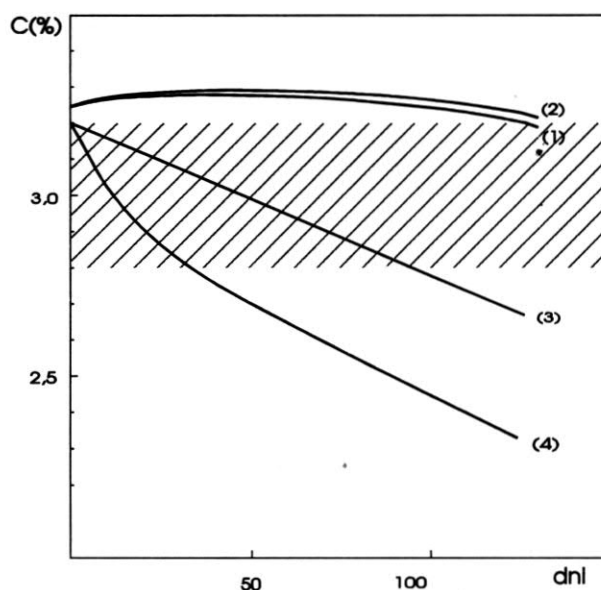
Pre názornosť a porovnanie boli výsledky stanovení vynesené do grafu.

Výsledky

V tabuľke 1 sú uvedené priemerné hodnoty z troch stanovení.

Tabuľka 1

Deň	c %			
	stabilizovaný		nestabilizovaný	
	4 °C	20 °C	4 °C	20 °C
1.	3,23	3,23	3,20	3,20
17.	3,28	3,25	2,95	2,96
36.	3,28	3,31	3,02	2,82
49.	3,36	3,29	2,98	2,71
73.	3,27	3,30	2,87	2,57
90.	3,23	3,28	2,81	2,49
106.	3,20	3,22	2,73	2,33



Graf Závislosť koncentrácie peroxidu vodíka na dobe uchovávania

1 - roztok stabilizovaný uchovávaný pri 4 °C

2 - roztok stabilizovaný uchovávaný pri 20 °C

3 - roztok nestabilizovaný uchovávaný pri 4 °C

4 - roztok nestabilizovaný uchovávaný pri 20 °C

šrafovanie - oblasť normálnych hodnôt

Diskusia

Stabilita roztokov peroxidu vodíka sa znižuje pôsobením svetla, ťažkých kovov, mnohých organických a okysličiteľných látok, pôsobením ktorých sa rozkladá už pri obyčajnej teplote na vodu a kyslík. Rozklad urýchľujú aj hydroxylové jóny a pohyb. Naopak, stabilita sa dá zvýšiť prítomnosťou niektorých látok (3). Vhodnou látkou je aj fenacetín.

Predĺženie akosti zriedeného roztoku peroxidu vodíka je zrejmé z grafu. Rozdielna strmota kriviek nestabilizovaných roztokov svedčí o ich rýchlejšom rozklade.

Nestabilizované roztoky uchovávané pri 20 °C dosahujú spodnú hranicu normálnych hodnôt približne po 40 dňoch od dňa prípravy. V tomto prípade je však potrebné brať do úvahy skutočnosť, že počiatočná koncentrácia bola o niečo vyššia ako požadovaná. V prípade, že by bol pripravený roztok presne 3%, dosiahol by túto hranicu už 16. deň (teoreticky).

Uchovávanie nestabilizovaných roztokov peroxidu vodíka pri zníženej teplote značne predĺži jeho stabilitu. Súčasné odporúčenia pre dobu uchovávania (in 1, 2) sú značne tolerantné.

Iná situácia je v prípade stabilizácie roztokov peroxidu vodíka fenacetínom. Počas sledovaného obdobia (106 dní) ani jeden nedosiahol koncentráciu blížiacu sa k spodnej hranici medze normálnych hodnôt. Je len malý rozdiel v koncentracii medzi roztokmi uchovávanými pri 4 °C a pri 20 °C.

Taktiež je zaujímavý aj tvar kriviek. Rozklad nestabilizovaných roztokov prebieha takmer lineárne, t. j. za určité obdobie o približne rovnakú hodnotu, jednoduchým úsudkom možno zistiť, ktorý deň bude mať roztok napríklad 2% koncentráciu. Tvar krivky je charakteristický pre reakciu druhého poriadku. Rozklad stabilizovaných roztokov nepostupuje lineárne, krivky majú tvar charakteristický pre reakcie prvého poriadku, t. j. rozklad v čase je exponenciálnou závislosťou. Nevysvetleným javom zatiaľ zostáva mierny vzrast koncentrácie približne 30. - 40. deň.

Ako ďalšie látky, ktoré predlžujú stálosť roztokov peroxidu vodíka, možno použiť napríklad acetanilid, kyselinu benzoovú, fenazon, 8-chinolinol, methenamín, netylparabén, močovinu, polyvinylpyrolidon, propylparabén v

koncentracii od 0,02 do 0,1 %. Účinok niektorých bol preverený (3) a hodnoty sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Stabilizačná prísada	Počiatočný obsah	Obsah po 10 mes.
0,08% zmes MP + PP (2 : 1)	3,01	2,92
0,1% kys. salicylová	3,01	2,90
0,1% kys. benzoová	3,01	2,88
0,05% fenacetín	3,01	2,86
0,1% metylparabén (MP)	3,01	2,86
bez stabiliz. prísady	3,01	2,11

Stabilizačné prísady musia byť volené tak, aby s ohľadom na ich určenie nebránili rozkladu peroxidu vodíka katalázou, pretože od uvoľňovania kyslíka závisí ich účinok. Pri ich voľbe je nutné zohľadniť aj nežiadúce účinky týchto látok pri ich dlhodobom pôsobení na organizmus - kontaktné dermatitídy, ekzémy, alergie, exantémy, urtikárie (4, 5).

Súhrn

Bol sledovaný rozklad zriedeného roztoku peroxidu vodíka stabilizovaného fenacetínom a rozklad roztoku, ktorý nebol stabilizovaný. Roztoky boli uchovávané pri rôznych podmienkach, pri 4 °C a pri 20 °C, chránené pred svetlom. Obsah bol stanovovaný roztokom manganistanu draselného v kyslom prostredí. Stabilita roztokov peroxidu vodíka s malým obsahom fenacetínu sa značne zvýšila.

Bol daný prehľad možností použitia iných stabilizačných prísad.

Literatúra

1. Československý lékopis. 4. vyd. Praha, Avicenum 1987.
2. Zásady pro označování a vydávání léků a léčivých přípravků připravovaných v zařízeních LS v souvislosti s dobou jejich použitelnosti. Metodický list č. 6 hl. odborníka MZ ČSR pro obor lékařství, Praha 1986.
3. ZATHURECKÝ, L. a i.: Stabilita a stabilizácia liečiv. Martin, Osveta 1971.
4. WENKE, M. aj.: Farmakologie pro lékaře II. Praha, Avicenum 1984.
5. KIŠŇ, Š. a i.: Nežiadúce účinky liekov. Bratislava, Obzor 1977.