

Z Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego
Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: doc. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Zofia WIELUŃSKA
Krystyna SIEKIERKO

Badanie trwałości roztworów witaminy C w ampulkach

Исследования над устойчивостью растворов витамина C в ампулах

Studies on the Stability of Vitamin C Solutions in Ampoules

Iniekcje z witaminą C są powszechnie stosowaną formą leku. Produkcja i magazynowanie ich napotyka często na trudności, których powodem jest mała trwałość kwasu 1-askorbinowego. Kwas 1-askorbinowy jest wrażliwy na utlenianie a sam jest silnym reduktorem. Własności te zawdzięcza obecności wiązania endiolowego (2) (dwie grupy wodorotlenowe umieszczone przy sąsiadujących atomach węgla połączonych podwójnym wiązaniem). Kwas 1-askorbinowy w postaci krystalicznej jest dość trwały, natomiast w roztworze wodnym znacznie szybciej ulega rozkładowi i przechodzi w kwas dehydroaskorbinowy. W środowisku obojętnym i kwaśnym proces ten jest odwracalny, zaś w środowisku alkalicznym rozkład przebiega dalej aż do kwasu 2, 3 dwuketo-1 gulonowego, nieczynnego biologicznie. Szybkość utleniania zależy od odczynu środowiska, temperatury, obecności enzymów grupy oxydaz i metali ciężkich. Kolejność wpływu metali ciężkich na stopień rozkładu witaminy C przedstawia się następująco (3, 5):



Najtrwalsze są roztwory o pH 3. Dobre wyniki otrzymuje się przez zakwaszenie roztworów kwasem szczawiowym i cytrynowym, gorsze winowym (4). Działanie przyspieszające na utlenienie kwasu 1-askorbinowego wywierają także promienie ultrafioletowe, a więc i światło słoneczne (5).

Istnieje szereg substancji, które wpływają hamująco na utlenienie kwasu 1-askorbinowego, jak np. cukry, maltoza, glukoza, fruktoza, glicerol (6), związki wiążące ślady metali ciężkich jak kwas pruski i tiomocznik, a także mocznik, kwas glutaminowy, kreatynina, hesperydyna. Często substancje zapobiegające utlenianiu witaminy C dodawane są do jej preparatów farmaceutycznych i spełniają w nich rolę stabilizatorów. Należą do nich kwas metafosforowy (2), kwaśny siarczyn sodu, sacharoza, sorbitol, glikol propylenowy (7). Widocznym objawem rozkładu witaminy C w preparatach farmaceutycznych jest żółknięcie, powstawanie skrętów i produktów gazowych w roztworach, co powoduje często rozsadzanie ampulek (8).

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Celem pracy było przebadanie zawartości witaminy C w ampułkach produkowanych w latach 1948—1952 przez różną wytwórnice farmaceutyczne i określenie wpływu na jej trwałość takich czynników jak: stężenie, sposób przygotowania iniekcji, obecność stabilizatorów, warunki ampulkowania i sterylizacji oraz warunki i czas przechowywania.

Oznaczenie zawartości witaminy C przeprowadzono dwoma metodami: jodową wg F. P. III (1, 9) oraz indofenolową Tillmense (9). Przebadano ampułki 5 i 10% witaminy C produkcji Łódzkich Zakładów Farmaceutycznych „Doza”, produkcji byłych wytwórni prywatnych pod zarządem państwowym i przygotowane w Zakładzie Farmacji Stosowanej w Łodzi. Po wyprodukowaniu w ampułkach tych oznaczono zawartość witaminy C, która odpowiadała zawartości zadeklarowanej a następnie przechowywano je w archiwum Zakładów Farmacji Stosowanej najpierw w Łodzi, następnie w Lublinie. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabelach (tab. 1—7).

Ampułki witaminy C przygotowane wg projektu przepisu do F. P. III. w 1951—1952 r.

Ampułki zostały wyprodukowane w Łódzkich Zakładach Farmaceutycznych „Doza” i Zakładzie Farmacji Stosowanej w Łodzi wg następującego przepisu:

	10%	5%
<i>Acidum ascorbinicum</i>	100	50
<i>Natrium bicarbonicum</i>	45	22,5
<i>Natrium bisulfurosum</i>	0,6	0,9
<i>Aq. bidestillata</i>	ad 1000 ml	1000 ml
<i>Carboneum dioxydatum</i>	q. s.	q. s.

Wodę podwójnie destylowaną gotowano przez 5 minut i szybko chłodzono. W części wody rozpuszczono kwas 1-askorbinowy a w części kwaśny węgiel i kwaśny siarczyn sodu. Roztwór kwaśnego węglanu i siarczynu sodowego wlewano do roztworu kwasu 1-askorbinowego. W wyniku zachodzącej reakcji powstała sól sodowa kwasu 1-askorbinowego, dobrze rozpuszczalna w wodzie. Roztworem tym po uprzednim przesączeniu przez lejek Schotta napełniono ampułki w atmosferze CO₂, a następnie wyjaławiano przez tyndalizację w tem. 70°C przez 1 godzinę w ciągu 2 dni.

Zawartość witaminy C w tak przygotowanych ampułkach po 10 latach przechowywania przedstawiona jest dla roztworów 10% w tabeli 1, a dla 5% w tabeli 2.

Omówienie wyników zebranych w tabelach 1 i 2: 10% roztwory witaminy C były trwałe i po tak długim okresie przechowywania wykazywały zaledwie 11,88% rozkładu substancji czynnej wg metody jodo-

Tab. 1. Roztwory 10% po 10 latach przechowywania
10 per cent solutions after 10 years of storage

Data produkcji rok/miesiąc	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w %	
	I	II	I	II	I	II
Ampułki produkcji Łódzkich Zakładów Farmaceutycznych „Doza”						
1951 — I	0,8613	0,8640	0,1387	0,1360	13,87	13,60
1951 — II	0,8613	0,8672	0,1387	0,1328	13,87	13,28
1951 — IV	0,8774	0,8709	0,1226	0,1291	12,26	12,91
1952 — I	0,8832	0,8744	0,1168	0,1256	11,68	12,56
1952 — II	0,8997	0,8813	0,1003	0,1187	10,03	11,87
1952 — III	0,8850	0,8951	0,1150	0,1049	11,50	10,49
1952 — V	0,8997	0,9055	0,1003	0,0945	10,03	9,45
Ampułki produkowane w Zakładzie Farmacji Stosowanej w Łodzi						
1951 — I	0,8250	0,8338	0,1750	0,1662	17,50	16,62
1952 — III	0,8806	0,8872	0,1194	0,1128	11,94	11,28
1952 — VI	0,8695	0,8822	0,1305	0,1178	13,05	11,78
1952 — II	0,8163	0,7983	0,1837	0,2017	18,37	20,17

I — wyniki wg metody jodowej, II — wyniki wg metody indofenolowej.

wej, a 12,02% wg indofenolowej. Nieco większy rozkład wykazywały ampułki produkowane na skalę laboratoryjną w Zakładzie Farmacji Stosowanej w Łodzi, i tak 15,23% wg metody jodowej i 14,96% wg metody indofenolowej. Ampułki z witaminą C 5% były nieco mniej trwałe i rozkład w nich substancji czynnej wynosił 12,60% wg metody jodowej a 13,51% wg indofenolowej.

Następnie przebadano ampułki produkowane przez Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Doza” według wyżej wymienionego przepisu, w którym w czasie ampułkowania wprowadzono pewne modyfikacje. Wyniki podano w tabelach 3 i 4.

Omówienie tabel 3 i 4: Dane zebrane w tabelach 3 i 4 przedstawia-

Tab. 2. Roztwory 5% oznaczone po 10 latach
5 per cent solutions determined after 10 years

Data produkcji rok i miesiąc	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w %	
	I	II	I	II	I	II
Ampułki produkcji Łódzkich Zakładów Farmaceutycznych „Doza”						
1952 — VII	0,4332	0,4255	0,0668	0,0745	13,36	14,90
1952 — XII	0,4403	0,4348	0,0597	0,0652	11,94	13,04
Ampułki produkowane w Zakładzie Farmacji Stosowanej w Łodzi						
1949	0,3808	0,3741	0,1192	0,1259	23,84	25,18

Tab. 3. Roztwory 10% oznaczone po 10 latach. Próbkki laboratoryjne
10 per cent solutions determined after 10 years. Laboratory samples

Data produkcji rok i miesiąc	Modyfikacja w czasie ampułkowania	Barwa roztworu	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C %	
			I	II	I	II	I	II
1951 — I	bez NaHCO ₃ i NaHSO ₃ — strzelają	brunatna	0,1039	0,0967	0,8961	0,9033	89,61	90,33
1951 — V	z dodatkiem NaHCO ₃ i NaHSO ₃ nie sterylizowano w atm. CO ₂	żółta	0,8771	0,8822	0,1229	0,1178	12,29	11,78
1952 — III	z dodatkiem NaHCO ₃ bez NaHSO ₃ w atm. CO ₂	żółta	0,8665	0,8518	0,1335	0,1482	13,35	14,82
1952	z dodatkiem NaHSO ₃ i NaHCO ₃ zatopiono w atmosf. powietrza	żółta	0,8321	0,8373	0,1673	0,1627	16,79	16,27

ją ubytek substancji czynnej w zależności od różnych modyfikacji, wprowadzonych w czasie ampulowania. Tabela 3 zawiera dane dla roztworów 10%, a tab. 4 dla 5%.

1. Najmniejszy stopień rozpadu substancji czynnej stwierdza się w ampulkach, w których witamina C znajduje się w postaci soli sodo-

Tab. 4. Roztwory 5% oznaczone po 10 latach. Próbkki laboratoryjne
5 per cent solutions determined after 10 years. Laboratory samples

Data produk- cji rok i miesiąc	Modyfikacja w czasie ampułkowania	Klarow- ność roztworu	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C %	
			I	II	I	II	I	II
1952—XII ser. 1	do ampułki dodano po kropli nasycy- nego roztworu Na ₂ SO ₄	klarow- ny żółty	0,4306	0,4226	0,0694	0,0774	13,88	15,48
1952—XII ser. 2	do ampułki dodano po kropli nasycy- nego roztworu CaCO ₃	barwa żółta, osad krysta- liczny	0,4341	0,4343	0,0659	0,0657	13,18	13,18
5% roztwory otrzymane przez rozcieńczenie 10% z dodatkiem NaHSO ₃								
1952 — IV	0,03% NaHSO ₃	klarow- ny żółty	0,4249	0,4298	0,0751	0,0702	15,02	14,04
1952 — IV	0,06% NaHSO ₃	klarow- ny żółty	0,4403	0,4374	0,0597	0,0626	11,94	12,52
1952 — IV	0,09% NaHSO ₃	klarow- ny żółty	0,4469	0,4498	0,0531	0,0502	10,62	10,04

wej. Jako stabilizator użyty został kwaśny siarczyn sodu, a zatopienie odbywało się w atmosferze CO₂. Największy zaś rozpad, bo do 89,61% wg met. jodowej, a 90,33% wg metody indofenolowej zaobserwowano w ampułkach, w których witamina C występowała w postaci kwasu 1-askorbinowego, bez dodatku stabilizatorów.

2. W ampułkach zawierających sól sodową kwasu 1-askorbinowego bez stabilizatora rozpad wynosił 14% a zatopionych w atmosferze powietrza 16,5%.

3. Dodatek kwaśnego siarczynu sodu zwiększał trwałość witaminy C w roztworach (5% roztwory otrzymane przez rozcieńczenie roztworów 10%).

Ampułki produkowane przez różne wytwórnie farmaceutyczne.

W dalszym ciągu zbadano zawartość witaminy C w ampułkach produkowanych wg różnych metod przez byłe wytwórnie prywatne pod zarządem państwowym i ampułki firmy Bayer. Otrzymane dane ilustrują tabele 5 (roztwory 10%) i 6 (roztwory 5%) z uwzględnieniem różnic w sposobie przygotowania iniekcji.

Tab. 5. Roztwory 10% oznaczone po 10 latach
 10 per cent solutions determined after 10 years

Zakład produkcyjny	Przepis	Obecność stabilizatorów	Amputko- wanie w obecności	Wyjąto- wienie	Data produkcji rok i miesiąc	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w %	
						I	II	I	II	I	II
Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne	Kwas l-askor- binowy + 2n NaOH do pH 5.0-6.0	—	azot	po 1 godz. w 56° przez 2 dni	1951 — IV	0,6781	0,6666	0,3219	0,3334	32,19	33,34
Zakłady Przem. Chem.-Farm. „Sturut”	sól sodowa kwasu l-askorbino- wego	—	powietrze	Tyndalizacja po 1 godz. w 70° przez 2 dni	1951 — I	0,2466	0,2393	0,7534	0,7608	75,34	76,08
Laboratorium Farmaceutyczne „Arx”	Kwas l-askor- binowy + NaHCO ₃	NaHSO ₃	powietrze	2x30 min. w temp. 80°	1951 — I	0,6374	0,6485	0,3626	0,3515	36,26	35,15
Wytwórnia Farmaceutyczna „Salus”	Sól sodowa kwasu l-askorbino- wego	—	nie podano	nie podano	1951 — IX	0,6622	0,6534	0,3378	0,3466	33,78	34,66
Wytwórnia „Neutron”	Kwas l-askorbino- owy + NaHCO ₃	—	azot	15 min w 100°	1951 — I	0,6631	0,6485	0,3369	0,3515	33,69	35,15
Wytwórnia „Bayer”	Sól sodowa kwasu l-askorbino- wego	stabiliza- tor nie znany	azot	nie podano	1948	0,7811	0,7924	0,2189	0,2076	21,89	20,76

Tab. 6. Roztwory 5% oznaczone po 10 latach
5 per cent solutions determined after 10 years

Zakład produkcyjny	Przepis	Obecność stabilizatorów	Ampułkowanie w obecności	Wyjaśnienie	Data produkcji rok i miesiąc	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C wg/10 ml		Rozkład wit. C w %	
						I	II	I	II	I	II
Jeleniogórskie Zakłady Farmaceut.	Kwas 1-askorbinowy + 2n NaOH do pH 5,0-6,0	—	azot	po 1 godz. w temp. 56° przez 2 dni	1952 — I	0,3522	0,3584	0,1478	0,1416	29,56	28,32
Wytwórnia „Bayer“	sól sodowa kwasu 1-askorbino- wego	stabilizator nieznany	azot	nie podano	1948	0,3862	0,3915	0,1138	0,1085	22,76	21,70
Wytwórnia „Pharmochem“	„Merck“ kwas 1-askorbino- wy + roztwór NaOH do pH 6,3	—	powietrze	15 min. w 100°	1948	0,0471	0,0458	0,4529	0,4542	90,58	90,84

Ampułki produkowane przez firmę „Pharmochem” miały zabarwienie ciemno brunatne z dużą ilością osadu.

Omówienie otrzymanych wyników zebranych w tabelach 5 i 6: Z tabel 5 i 6 zawierających zestawienie iniekcji z witaminą C produkowanych przez różne wytwórnie wg różnych przepisów widać jak duży wpływ na stopień rozkładu substancji działającej miały: sposób przygotowywania roztworu, obecność stabilizatora, sposób ampułkowania i wyjałowienia. Najbardziej nietrwałe były roztwory zatapiane w atmosferze powietrza bez dodatku stabilizatora. Ampułki firmy „Starut” wykazywały 75,34% rozkładu wg metody jodowej i 76,08% wg metody indofenolowej, a ampułki firmy „Pharmochem” 90,58% wg metody jodowej i 90,84% wg metody indofenolowej. Dodatkowym czynnikiem, który wpłynął na tak wielki rozkład wit. C w ampułkach firmy „Pharmochem” było wyjałowienie w temperaturze 100°. Stopień rozkładu witaminy C był mniejszy jeżeli do ampułek zatopionych w atmosferze powietrza dodano NaHSO₃ jako stabilizatora, ale i w tym wypadku wynosił on około 35% (firma „Arx”). Rozkład do 34,6% wykazały ampułki napełnione w atmosferze azotu, w których kwas 1-askorbinowy zobojętniono wodorotlenkiem sodu.

Badanie wpływu warunków przechowywania na trwałość witaminy C.

Ampułki z 10% roztworem witaminy C przygotowane wg przepisu Łódzkich Zakładów Farmaceutycznych „Doza” po wyjęciu z archiwum przechowywano w różnych warunkach: w temperaturze pokojowej, w ciemności, i w świetle słonecznym, w temperaturze 40° przez 7 miesięcy, i gotowano przez 8 godzin. Otrzymane wyniki zebrano w tabeli 7.

Tabela 7.

Sposób przechowywania	Zawartość wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w g/10 ml		Rozkład wit. C w %	
	I	II	I	II	I	II
W temp. pokojowej w ciemności	0,8774	0,8709	0,1226	0,1291	12,26	12,91
	0,8806	0,8872	0,1194	0,1128	11,94	11,28
W słońcu przez 8 miesięcy	0,8683	0,8672	0,1317	0,1328	13,17	13,28
Gotowane przez 8 godzin	0,7925	0,7880	0,2075	0,2120	20,75	21,20
W temp. 40° przez 7 miesięcy	0,8031	0,7932	0,1969	0,2068	19,69	20,68

Jak widać z tabeli 7 ampułki gotowane przez 8 godzin wykazują taki sam stopień rozkładu jak ogrzane w temp. 40°C przez 7 miesięcy, a więc około 20%. Zastanawiający wydaje się fakt, że podobny rozkład substancji czynnej obserwuje się w ampułkach przechowywanych w temperaturze pokojowej w ciemności (12%) i w wystawionych na działanie światła słonecznego przez 8 miesięcy. Dane te należałoby sprawdzić na większej ilości materiału.

Wnioski

Po przebadaniu szeregu serii ampulek z 10% i 5% witaminą C produkowanych według różnych przepisów najmniejszy procent rozkładu substancji czynnej (około 12%) stwierdzono w ampułkach produkowanych wg projektu przepisu do F. P. III przez Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Doza”. Obecnie przepis ten jest obowiązujący w F. P. III z tym, że zwiększono ilość NaHSO_3 i przedłużono czas tyndalizacji do 3 dni. Na dużą trwałość tych ampulek wpłynęło:

- 1) użycie do produkcji wody podwójnie destylowanej, pozbawionej tlenu przez gotowanie 5 min. i szybko ochłodzonej,
- 2) przeprowadzenie kwasu l-askorbinowego za pomocą NaHCO_3 w sól sodową, która w roztworach odznacza się większą trwałością,
- 3) dodatek kwaśnego siarczynu sodowego jako stabilizatora,
- 4) ampulkowanie w atmosferze CO_2 ,
- 5) tyndalizacja w temperaturze 70°C,
- 6) pH roztworów soli sodowej kwasu l-askorbinowego = 5,5—6,0.

Znacznie większy rozkład wykazały iniekcje produkowane przez inne wytwórnie. W ampułkach napełnionych kwasem askorbinowym zobojętnionym roztworem NaOH i zatopionych w atmosferze azotu rozkład wynosił 33—34%. Ampułki zatopione w atmosferze powietrza bez dodatku stabilizatora wykazują prawie całkowity rozkład substancji czynnej (ampułki firmy „Pharmochem” — 90% a firmy „Starut” — 75%). Na rozkład witaminy C duży wpływ ma temperatura wyjaławiania ampulek i tak np. temperatura 100°C zwiększa stopień rozkładu ciała czynnego.

Z dotychczasowych badań wynika, że wskazane jest przechowywanie ampulek z witaminą C w ciemnym miejscu w temperaturze pokojowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Farmakopea Polska: 33—34, P. Z. W. L., Warszawa 1954.
2. Akamanis F.: Chemia leków, 73, P. Z. W. L., Warszawa 1961.
3. Katakka H.: Chemical Abstracts, 5365, 1957.
4. Giral F.: Trwałość witaminy C w roztworach wodnych i przetworach farmaceutycznych, J. Am. Pharm. Assoc. 36, 82—84, 1947.

5. Chrząszcz W.: Problem stabilizowania witaminy C w tabletkach. Biuletyn Informacyjny „Cefarm”, 10, 49—51, 1960.
6. Rytłowa Z.: Kwas askorbinowy. Biuletyn Informacyjny Instytutu Farmaceutycznego, 8, 236—244, 1960.
7. Baudelin F. J., Toschoff J. V.: Trwałość kwasu askorbinowego w roztworach. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 44, 241, 1955.
8. Nerlo H.: Stabilizacja roztworów witaminy C. Acta Pol. Pharm., 8, 289—293, 1952.
9. Rychlik M., Fedorowska Z.: Stosowanie metody jodanowej wg Belle-line do oznaczania kwasu askorbinowego w owocach, warzywach i ich przetworach, Roczniki PZH, 9, 61—74, 1958.

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе определялось содержание витамина С в 5% и 10%-ых водных растворах в ампулах, изготовленных по разным рецептам и находившихся на хранении с 1948 по 1952 г.

Из проведенных исследований вытекает, что на прочность витамина С в инъекциях оказывают весьма полезное влияние: а) употребление бидистиллата воды, лишенного кислорода путем кипячения в течение 5 минут, б) введение аскорбиновой кислоты в виде натриевой соли, в) добавление кислого сернистокислого натрия в качестве стабилизатора, г) наполнение ампул в атмосфере CO₂, д) стерилизация путем тиндализации при температуре 70°C, е) pH раствора 5,5—6,0.

SUMMARY

The authors determined the vitamin C content in 5 per cent and 10 per cent water solutions prepared by various methods and kept in ampoules since 1948—1952.

It was found that the following circumstances have a favourable influence on the stability of vitamin C in injections: a) the use of bidistilled water, from which oxygen has been removed by boiling for 5 minutes; b) the use of ascorbic acid in the form of sodium salt; c) addition of sodium hydrogen sulphite as stabilizer; d) filling the ampoules in the atmosphere of CO₂; e) sterilization by tyndallization at 70°C; f) pH value of the solution = 5.5—6.0.