

WOLNE RODNIKI W STERYLIZOWANYM TERMICZNIE VERAPAMILU

PAWEŁ RAMOS, PIOTR PEPLIŃSKI, BARBARA PILAWA*

ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZYNY W KATOWICACH,
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATO-
RYJNEJ, KATEDRA BIOFIZYKI,
UL. JEDNOŚCI 8, 41-200 SOSNOWIEC, POLSKA
*MAILTO: BPILAWA@SUM.EDU.PL

Streszczenie

Zbadano generowanie wolnych rodników w werapamilu podczas sterylizacji termicznej w temperaturze 180°C. Koncentrację i właściwości wolnych rodników analizowano z zastosowaniem spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) na pasmo X (9.3 GHz). Wykazano, że w procesie sterylizacji termicznej powstają w werapamilu stabilne wolne rodniki. Wolne procesy relaksacji spin-sieć oraz silne oddziaływania dipolowe występują w werapamilu. Badania metodą EPR wykazały, że sterylizacja wysokotemperaturowa nie jest zalecana dla werapamilu.

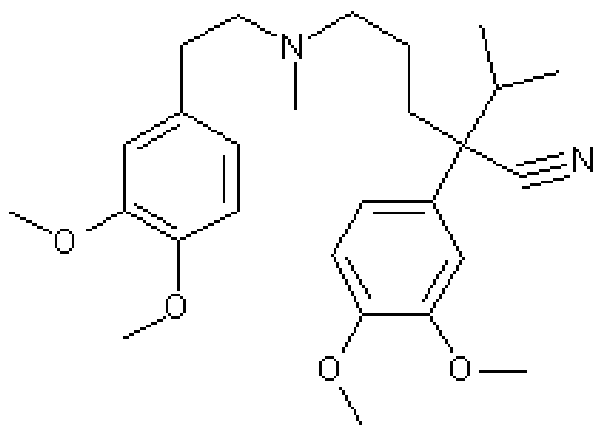
Słowa kluczowe: werapamil, sterylizacja termiczna, wolne rodniki, spektroskopia EPR
[Inżynieria Biomateriałów, 89-91, (2009), 163-165]

Wstęp

Sterylizacja powinna niszczyć mikroorganizmy w substancji leczniczej [1], ale nie powinna generować w niej wolnych rodników. Wolne rodniki inicjują toksyczne reakcje biochemiczne w organizmie [2-3]. Wolne rodniki werapamilu mogą również negatywnie wpływać na biomateriały i implanty. Celem pracy jest określenie koncentracji i właściwości wolnorodnikowych werapamilu sterylizowanego w wysokiej temperaturze. Sprawdzone, czy sterylizacja termiczna może być wykonywana w przypadku tego leku.

Materiały i metody

Zbadano wolne rodniki w werapamilu sterylizowanym zgodnie z normami w temperaturze 180°C przez 30 minut. Steryлизację przeprowadzono w suszarce z ciągłym obiegiem suchego powietrza. Strukturę chemiczną werapamilu pokazano na RYSUNKU 1. Werapamil jest stosowany w



RYS.1. Struktura chemiczna werapamilu [4].
FIG.1. Chemical structure of verapamil [4].

FREE RADICALS IN THERMALLY STERILIZED VERAPAMIL

PAWEŁ RAMOS, PIOTR PEPLIŃSKI, BARBARA PILAWA*

*MAILTO: BPILAWA@SUM.EDU.PL

Abstract

Free radical formation in verapamil during thermal sterilization at temperature 180°C was studied. Concentration and properties of free radicals were examined by the use of electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy at X-band (9.3GHz). It was stated that stable free radicals are formed during thermal sterilization of verapamil. Slow spin-lattice relaxation processes and strong dipolar interactions exist in verapamil. EPR studies showed that sterilization at high temperature is not recommended for verapamil.

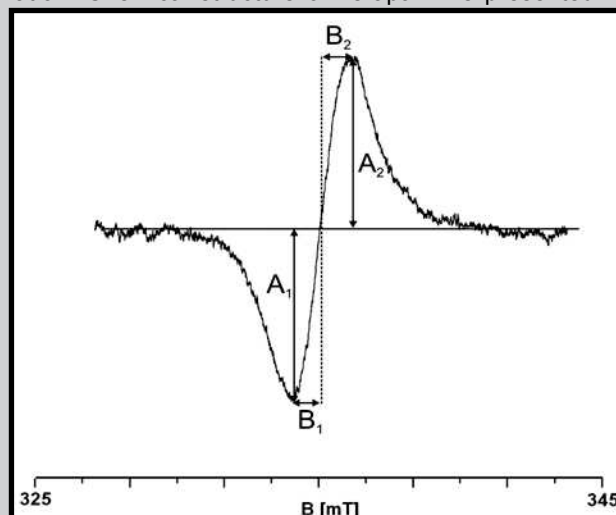
Keywords: verapamil, thermal sterilization, free radicals, EPR spectroscopy
[Engineering of Biomaterials, 89-91, (2009), 163-165]

Introduction

Sterilization should destroy microorganisms in drug [1], but it should not form free radicals in it. Free radicals initiate biochemical reactions in organism [2-3]. Free radicals of verapamil may negatively effect on biomaterials and implants. The aim of this work was to determine concentration and properties of free radicals in verapamil sterilized at high temperature. It was checked usefulness thermal sterilization for this drug.

Materials and methods

Free radicals in verapamil sterilized according to norms at temperature 180°C during 30 minutes were examined. Sterilization was performed in hot air oven with air circulation. Chemical structure of verapamil is presented in



RYS.2. Widmo EPR werapamilu sterylizowanego w temperaturze 180°C zarejestrowane przy mocy mikrofalowej wynoszącej 2.2mW. Pokazano analizowane parametry kształtu linii: A₁, A₂, B₁ i B₂.
FIG.2. EPR spectrum of verapamil sterilized at temperature 180°C recorded at microwave Power of 2.2mW. The analysed lineshape parameters: A₁, A₂, B₁, and B₂, are shown.

chorobach serca [4]. Wolne rodniki są szczególnie niebezpieczne przy podaniu dożylnym tego leku.

Próbkę leku w postaci proszku umieszczono w rurkach szklanych i rejestrowano widma EPR w dniu sterylizacji. Wyznaczono koncentrację wolnych rodników w próbce oraz parametry widm EPR.

Wyniki i dyskusja

Dla próbki leku wyjściowego nie rejestrowano widm EPR. Silne sygnały EPR obserwowano dla werapamilu sterylizowanego w temperaturze 180°C.

Koncentracja wolnych rodników w werapamilu bezpośrednio po sterylizacji termicznej wynosiła 7.3×10^{17} spin/g. Silne sygnały EPR dla werapamilu rejestrowano nawet po kilku tygodniach od sterylizacji. Zależność amplitudy i szerokości linii od mocy mikrofalowej (RYS.3) wskazuje na jednorodne poszerzenie widm EPR werapamilu. W werapamilu zachodzą wolne procesy relaksacji spin-sieć, linie EPR nasycają się dla niskich wartości mocy mikrofalowych (RYS.3a). Szerokie linie EPR (RYS.3b) wskazują na silne oddziaływania dipolowe w werapamilu. Zależność parametrów kształtu widm EPR od mocy mikrofalowej (RYS.4-5) dowodzi występowania kilku rodzajów wolnych rodników w sterylizowanym werapamilu.

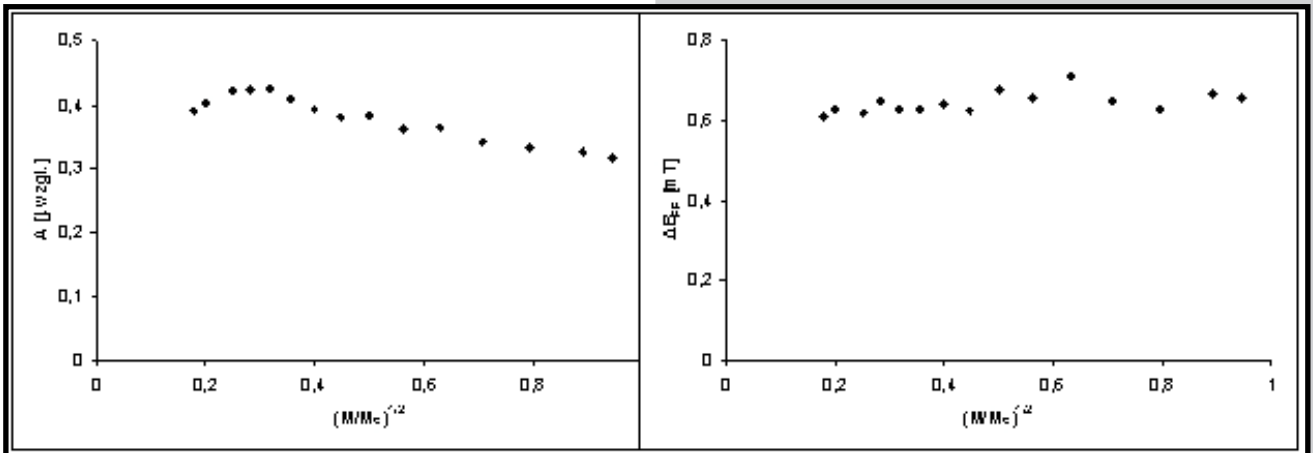
FIGURE 1. Verapamil is applied in heart diseases [4]. Free radical is especially danger after intravenous application of this drug.

The powdered drug sample was put into a glass tube and EPR spectra were measured at day of sterilization. Free radicals concentration in the sample and parameters of EPR spectra were determined.

Results and discussion

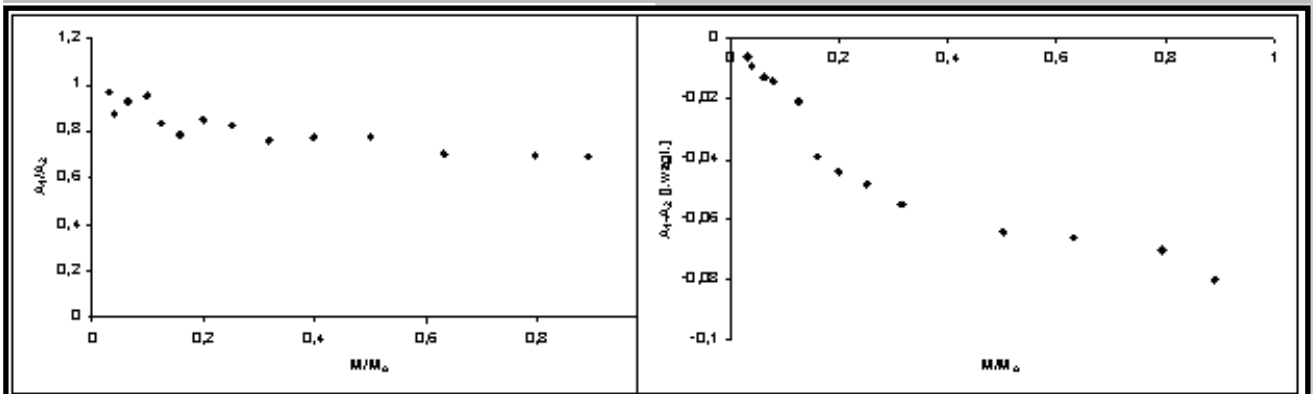
For the original sample of the examined drug EPR spectra were not obtained. Strong EPR signals were observed for verapamil sterilized at temperature 180°C.

Free radical concentration in verapamil after thermal sterilization was 7.3×10^{17} spin/g. Strong EPR signals were recorded for verapamil even after several weeks after sterilization. Dependence of amplitude and linewidth on microwave power (FIG.3) indicates homogeneous broadening of EPR spectra of verapamil. Slow spin-lattice relaxation processes exist in verapamil, its EPR lines saturate at low microwave power (FIG.3a). Broad EPR lines (FIG. 3b) point out that strong dipolar interactions are characteristic for verapamil. Dependences of lineshape parameters of EPR spectra on microwave power (FIGs.4-5) prove the existence of several types of free radicals in sterilized verapamil.



RYS. 3. Wpływ mocy mikrofalowej na (a) amplitudę (A) i (b) szerokość (ΔB_{pp}) linii EPR werapamilu sterylizowanego termicznie. M_0 —całkowita moc mikrofalowa wytwarzana przez klistron (70mW). M —moc mikrofalowa stosowana podczas pomiaru widma EPR.

FIG.3. Influence of microwave power on (a) amplitude (A) and (b) linewidth (ΔB_{pp}) of EPR Line of thermally sterilized verapamil. M_0 —total microwave power produced by klystron (70mW). M —microwave power used during measurement of EPR spectrum.



RYS.4. Wpływ mocy mikrofalowej na parametry (a) A_1/A_2 oraz (b) $A_1 - A_2$ linii EPR werapamilu sterylizowanego termicznie. M_0 —całkowita moc mikrofalowa wytwarzana przez klistron (70mW). M —moc mikrofalowa stosowana podczas pomiaru widma EPR.

FIG.4. Influence of microwave power on parameters (a) A_1/A_2 and (b) $A_1 - A_2$ of EPR lines of thermally sterilized verapamil. M_0 —total microwave power produced by klystron (70mW). M —microwave power used during measurement of EPR spectrum.

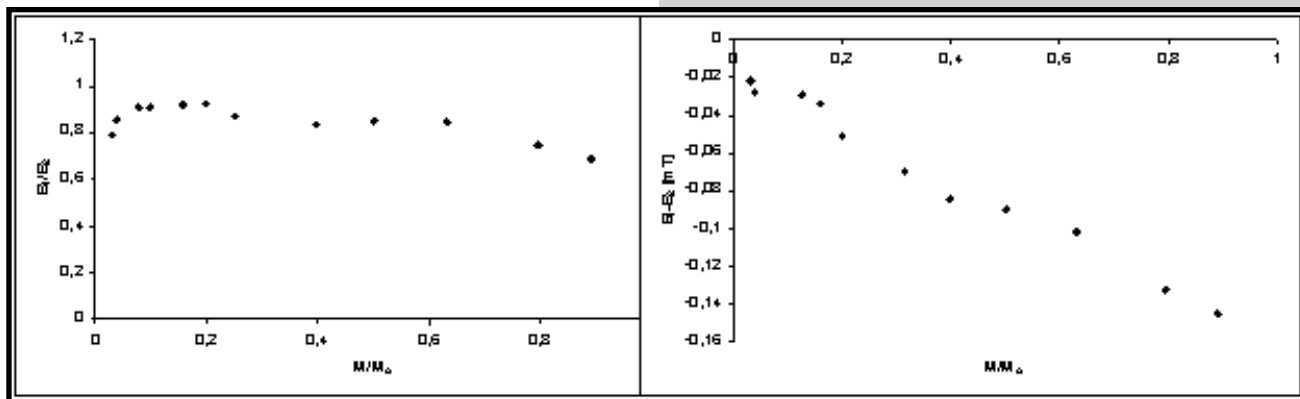


FIG.5. Influence of microwave power on parameters (a) B_1/B_2 and (b) $B_1 - B_2$ of EPR lines of thermally sterilized verapamil. M_0 —total microwave power produced by klystron (70mW). M —microwave power used during measurement of EPR spectrum.

RYS.5. Wpływ mocy mikrofalowej na parametry (a) B_1/B_2 oraz (b) $B_1 - B_2$ linii EPR werapamilu sterylizowanego termicznie. M_0 —całkowita moc mikrofalowa wytwarzana przez klistron (70mW). M —moc mikrofalowa stosowana podczas pomiaru widma EPR.

Podsumowanie

Badania werapamilu metodą EPR wykazały, że lek niesterylizowany jest diamagnetyczny, a sterylizacja termiczna odpowiada za wystąpienie paramagnetyzmu próbki. Układ wolnych rodników w werapamilu sterylizowanym termicznie ma charakter złożony. Ze względu na generowanie dużej ilości wolnych rodników ($\sim 10^{17}$ spin/g) sterylizacja w temperaturze 180°C nie jest zalecana dla werapamilu. Wolne rodniki leku mogą uszkadzać tkanki, biomateriały i implanty.

Podziękowania

Badania te były finansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Summary

EPR studies of verapamil show that the unsterilized drug is diamagnetic, and that the thermal sterilization is responsible for paramagnetism of the sample. Free radical system of thermally sterilized verapamil reveal complex character. Taking to account formation of high amount of free radicals ($\sim 10^{17}$ spin/g) it can be conclude that sterilization at temperature 180°C is not recommended for verapamil. Free radicals of this drug may destroy tissues, biomaterials and implants.

Acknowledgements

This study was supported by Medical University of Silesia in Katowice.

Piśmiennictwo

[1] Barteczko I. (Red.), Farmacja stosowana, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002
 [2] G. Bartosz, Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie, PWN, Warszawa 2004

References

[3] Eaton G. R., Eaton S. S., Salikhov K. M. (Eds.), Foundations of modern EPR, World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong Kong 1998
 [4] Zejca A., Górczyca M., Chemia leków, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004