

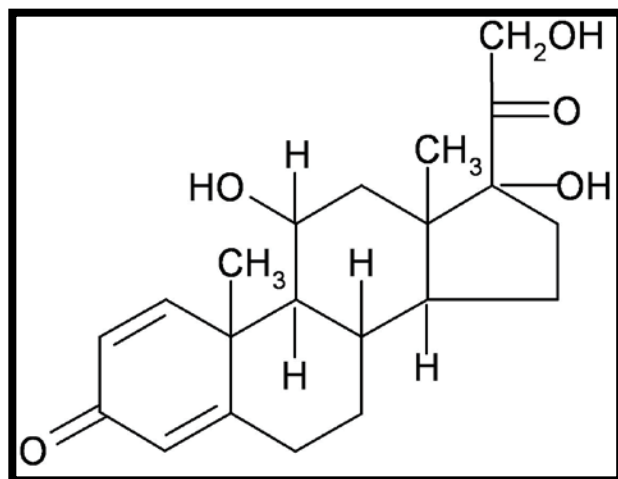
# WOLNE RODNIKI W STERYLIZOWANYM TERMICZNIE PREDNIZOLONIE

MAGDALENA KOŚCIELNIAK, SŁAWOMIR WILCZYŃSKI\*,  
BARBARA PILAWA

ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH,  
1 KATEDRA I ZAKŁAD BIOFARMACJI, UL. NARCYZÓW 1,  
41-200 SOSNOWIEC, POLSKA  
2 KATEDRA I ZAKŁAD BIOFIZYKI, UL. JEDNOŚCI 8,  
41-200 SOSNOWIEC, POLSKA  
\* E-MAIL: SWILCZYNSKI@SUM.EDU.PL

Zbadano układ wolnych rodników powstających w prednizolonie podczas sterylizacji termicznej z zastosowaniem spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) na pasmo X (9.3GHz). Celem pracy jest określenie właściwości i koncentracji wolnych rodników generowanych termicznie w prednizolonie.

Prednizolon jest glikokortykosteroidem o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwalergicznych i immunosupresyjnych. Stanowi pochodną kortyzonu z grupy kortykosteroidów o niskiej aktywności mineralokortykoidowej. Prednizolon hamuje zapalenie i obrzęk tkanki, dlatego jest używany do leczenia zapaleń o szerokim zakresie chorób autoimmunologicznych takich jak astma, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniewskiego-Crohn'a, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty układowy. Jest również używany jako lek immunosupresyjny przy przeszczepie organów oraz w niektórych przypadkach niedoboru adrenaliny- choroba Addisona. Prednizolon jest lekiem steroidowy przygotowywanym również w postaci sterylnych kropli do oczu, używanych w celu redukcji obrzęku, zaczerwienienia, świądu i reakcji alergicznych oczu [1-3]. Strukturę chemiczną prednizolonu przedstawiono na RYSUNKU 1.



RYS. 1. Struktura chemiczna prednizolonu [4].  
FIG. 1. Chemical structure of prednisolone [4].

Steryлизację prowadzono w suchym powietrzu w temperaturze 180°C zgodnie. Lek ogrzewano przez 30 minut.

Widma EPR rejestrowano za pomocą spektrometru EPR Firmy RADIOPAN (Poznań) przy modulacji pola magnetycznego wynoszącej 100kHz. Wyznaczono

# FREE RADICALS IN THERMALLY STERILIZED PREDNISOLONE

MAGDALENA KOŚCIELNIAK, SŁAWOMIR WILCZYŃSKI\*,  
BARBARA PILAWA

MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA IN KATOWICE,  
1 DEPARTMENT OF BIOPHARMACY,  
1 NARCYZOW STR., 41-200 SOSNOWIEC, POLAND  
2 DEPARTMENT OF BIOPHYSICS,  
8 JEDNOŚCI STR., 41-200 SOSNOWIEC, POLAND  
\* E-MAIL: SWILCZYNSKI@SUM.EDU.PL

Free radicals formed in prednisolone during thermal sterilization were studied by the use of electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy at X-band (9.3GHz). The aim of this work was to determine properties and concentration of free radicals thermally created in prednisolone.

Prednisolone is a corticosteroid that exerts anti-inflammatory, anti-allergic and immunosuppressive effects. It is a corticosteroid drug with predominantly glucocorticoid and low mineralocorticoid activity. Prednisolone inhibits the inflammatory response and the edema of the tissue, so its use is useful for the treatment of a wide range of inflammatory and auto-immune conditions such as asthma, uveitis, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis and Crohn's disease, multiple sclerosis, and Systemic Lupus Erythematosus. It can also be used as an immunosuppressive drug for organ transplants and in cases of adrenal insufficiency (Addison's). Prednisolone is a steroid drug prepared also as a sterile ophthalmic suspension, used to reduce swelling, redness, itching, and allergic reactions affecting the eye [1-3]. Chemical structure of prednisolone is shown in FIGURE 1.

Sterilization was performed in dry air at a temperature of 180°C. The drug was heated for 30 minutes.

EPR spectra were recorded by the EPR spectrometer of RADIOPAN Firm (Poznań) with modulation of the magnetic field of 100kHz. Concentration of paramagnetic centers and its dependence on storage time of the sample were determined. Amplitude, integral intensity and linewidth of EPR lines were determined. Influence of microwave power on lineshape and parameters of EPR spectra were examined.

EPR lines were not observed for non-sterilized prednisolone. Stable free radicals do not exist in prednisolone which was not operated at high temperature. Free radicals in the analyzed drug are formed as the result of thermal treatment via the rupturing of chemical bonds. For thermally sterilized prednisolone EPR spectra were measured. The EPR spectra are characterized by high asymmetry, which indicates that a complex free radical system exists in the studied drug (FIG. 2). Broad EPR lines were recorded, which indicates strong dipole interactions in the analyzed sample. These interactions are characteristic for close located free radicals in thermally sterilized prednisolone.

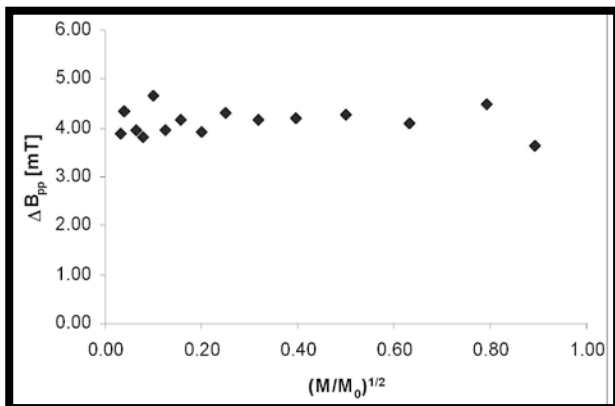
Lineshape of the EPR lines strongly depends on microwave power. Amplitude increases with microwave power, reaches a maximum value and then decreases (FIG. 3). Only a slight influence of microwave power on EPR linewidth was observed (FIG. 4). It points that free radicals are homogeneously spread in the sample – sterilizing factor acts in the whole sample volume. Free radicals in prednisolone are stable and the amplitude of their EPR lines decreases slowly with increasing time of storage of the sample. Slowly decrease free

koncentrację wolnych rodników oraz jej zależność od czasu przechowywania próbki. Wyznaczono amplitudę, intensywność integralną i szerokość linii EPR. Analizowano wpływ mocy mikrofalowej na kształt i parametry widm EPR.

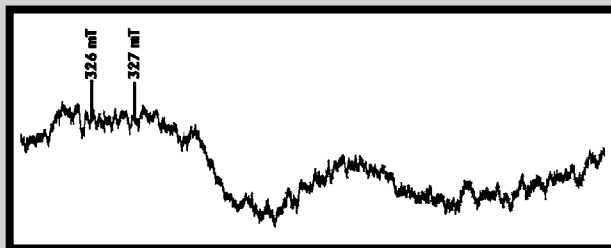
Dla prednizolonu nie poddanego sterylizacji nie rejestrowano linii EPR. W prednizolonie nie poddanym działaniu wysokiej temperatury nie występują więc trwale centra paramagnetyczne. Wolne rodniki w analizowanym leku powstają w wyniku obróbki termicznej poprzez zrywanie wiązań chemicznych. Dla prednizolonu sterylizowanego termicznie rejestrowano widma EPR. Widma EPR charakteryzuje wysoka asymetria (RYS. 2), co wskazuje na złożony układ wolnych rodników w substancji leczniczej. Zarejestrowane widmo stanowi szeroką linię EPR, co wskazuje na silne oddziaływania dipolowe w analizowanej próbce. Świadczy to o niewielkich odległościach pomiędzy wolnymi rodnikami w termicznie sterylizowanym prednizolonie.

Kształt linii EPR prednizolonu silnie zależy od mocy mikrofalowej. Amplituda linii rośnie wraz z mocą mikrofalową, osiąga wartość maksymalną po czym jej wartość maleje (RYS. 3). Szerokość linii nieznacznie zmienia się wraz ze wzrostem mocy mikrofalowej (RYS. 4). Świadczy to o równomiernym rozmieszczeniu wolnych rodników w próbce – czynnik sterylizujący jednorodnie objął całą objętość próbki. Wolne rodniki w prednizolonie są stabilne, amplituda linii EPR wolno maleje z czasem przechowywania próbki. Niewielki spadek koncentracji wolnych rodników wraz z czasem przechowywania próbki może być związany z oddziaływaniami z paramagnetycznym tlenem atmosferycznym oraz wzajemnej rekombinacją blisko siebie położonych termicznie wzbudzonych wolnych rodników.

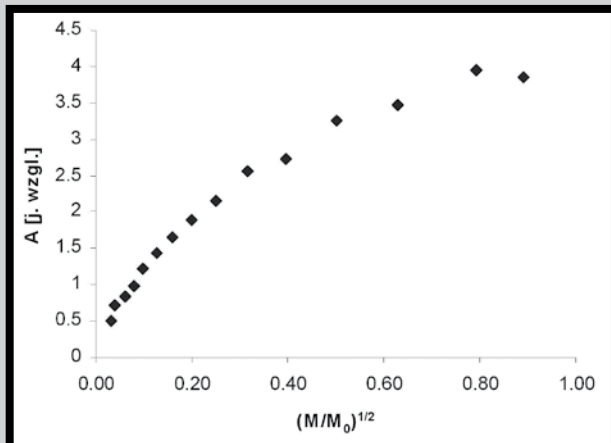
[Inżynieria Biomateriałów, 81-84, (2008), 61-62]



**RYS. 4.** Wpływ mocy mikrofalowej na szerokość  $\Delta B_{pp}$  termicznie sterylizowanego Prednizolonu.  
**FIG. 4.** Influence of microwave power on EPR line-widths  $\Delta B_{pp}$  in thermally sterilized prednisolone.



**RYS. 2.** Widmo EPR termicznie sterylizowanego prednizolonu rejestrowane przy tłumieniu 15dB.  
**FIG. 2.** EPR spectra of thermally sterilized prednisolone recorded with 15dB microwave power attenuation.



**RYS. 3.** Wpływ mocy mikrofalowej na amplitudę A linii termicznie sterylizowanego prednizolonu.  
**FIG. 3.** Influence of microwave power on EPR line amplitude in thermally sterilized prednisolone.

radical concentration with time increasing during sample storage is probably related with atmospheric paramagnetic oxygen interactions and close situated thermal generated free radicals recombination.

[Engineering of Biomaterials, 81-84, (2008), 61-62]

## Piśmiennictwo

## References

- [1] Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A., Leki współczesnej terapii, Split Tranding, Warszawa, 2008.
- [2] PHARMINDEX Kompendium Leków, CMP Medica United Business Media, 2008.
- [3] Ostaneck L., Bobrowska-Snarska D., Brzosko M., The safety of phamacotherapy of rheumatic diseases in gestation and lactation, Reumatologia 2006, 44, 6: 324-329.
- [4] Zejc A., Gorczyca M., Chemia leków, PZWL, Warszawa 2002.