مقاله پژوهشی

بررسی پایداری محلول پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ در شرایط دمایی و محیطی متفاوت در بازه زمانی صفر تا دوازده ماه

آذین جهانگیری×[۱]، میلاد پاشایی[۲]، فرانک قادری[۳]، محمدرضا وردست[٤]

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۹/۰۸ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۲/۰۴

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: محلول پلی‌اتیلن گلیکول به‌عنوان ملین در درمان یبوست کودکان بکار رفته و به‌صورت فراورده ساختنی در داروخانه‌ها ساخته می‌شود. با توجه به مشکلات مربوط به ناپایداری اشکال دارویی محلول و در دسترس نبودن تاریخ انقضای دقیق فراورده‌های ساختنی، بررسی پایداری فرم محلول این ترکیب ضروری و حائز اهمیت هست.

مواد و روش کار: جهت بررسی پایداری محلول پلی‌اتیلن گلیکول، محلول‌های تهیه‌شده در محیط‌های مختلف (دما و نور محیط، آون، یخچال و در معرض نور مداوم) در بازه زمانی دوازده‌ماهه نگهداری شـده و سپس ازنظر تغییر در خصوصیات ظاهری و بو، pH، هدایت الکتریکی، ویسکوزیته، ضریب شکست و آلودگی میکروبی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: هیچ‌گونه تغییر رنگ، کدورت و بو و همچنین هیچ‌گونه رشد میکروبی در بین هیچ‌یک از نمونه‌ها در بازه زمانی موردمطالعه مشاهده نشد که دلالت بر عدم رسوب پلیمر و عدم ایجاد آلودگی میکروبی دارد. همچنین طیف FTIR کلیه نمونه‌ها در طول آزمایش تقریباً تغییری نداشت. نمونه‌های نگهداری شده در دمای یخچال پس از گذشت سه ماه دچار تغییرات معنی‌دار در pH، ضریب شکست و ویسکوزیته شدند، در صورتی که نمونه‌های نگهداری شده در محیط آون و در معرض نور از همان ماه اول دچار تغییرات معنی‌دار شدند.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مخرب نور و دما بر روی پایداری محلول پلی‌اتیلن گلیکول که می‌تواند سبب تسریع پروسه aging، آزاد شدن اسیدهای آلی و کاهش pH محلول پلی‌اتیلن گلیکول گردد، توصیه می‌شود محلول‌های پلی‌اتیلن گلیکول تهیه‌شده در ظروف شیشه‌ای (به علت ناسازگار بودن با بسیاری از ظروف پلاستیکی) تیره بسته‌بندی‌شده، در دمای زیر 25 °C (ترجیحاً در یخچال) نگهداری شده و نهایتاً تا یک ماه پس از تهیه فراورده استفاده شوند.

کلیدواژه‌ها: محلول پلی‌اتیلن گلیکول، پایداری، ویسکوزیته، pH، آلودگی میکروبی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره یازدهم، ص ۸۱٤-۷۹۹، بهمن ۱٤۰۰

آدرس مکاتبه: ارومیه، کیلومتر ۱۱ جاده سرو، پردیس نازلو، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس، تلفن: ۰۹۱۴۷۱۴۵۷۱۲

Email: Jahangiri.az@gmail.com

مقدمه

محفوظ ماندن خواص یک محصول دارویی در طول عمر مفید (قفسه‌ای) آن در محدوده تعیین‌شده پایداری نامیده می‌شود. پایداری یک ماده دارویی یا یک محصول دارویی پارامتری مهم است که ممکن است بر خلوص، قدرت اثربخشی و ایمنی آن تأثیر بگذارد (۱). ناپایداری یک محصول دارویی می‌تواند اثراتی سوء همچون کاهش یا افزایش ماده فعال دارویی، ایجاد مواد سمی، اختلال در یکنواختی محتوی و از دست رفتن پذیرش بیمار را به دنبال داشته باشد (۲). میزان پایداری فرمولاسیون دارویی غالباً در مرحله اولیه فرآیند تولید دارو مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. به‌عنوان‌مثال، در مراحل اولیه فرمولاسیون یک ماده دارویی، پایداری آن در مواجهه با سایر اکسیپیانت ها مدنظر قرار می‌گیرد.

[۱] استادیار گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] دانشجوی دکترای عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۳] استادیار گروه کنترل غذا و دارو دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[٤] استادیار گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

در مراحل بعد، مطالعه تأثیر عوامل محیطی همچون گرما، رطوبت و نور بر پایداری یک فرمولاسیون دارویی موردتوجه بیشتر قرار می‌گیرد که به ایجاد شرایط مناسب نگهداری، میزان ماندگاری و تعیین عمر قفسه‌ای آن کمک می‌کند. در برخی موارد سمیت مولکول‌هایی که از تخریب و فساد داروها به وجود می‌آیند خیلی بیشتر از داروهای اصلی است. با توجه به مطالب ذکرشده، داروهایی که عمر مفید آن‌ها سپری گشته ممکن است نه‌تنها بدون تأثیر بالینی باشند بلکه به مولکول‌های سمی تبدیل‌شده و سبب مسمومیت بیماران شوند. بنابراین تهیه و عرضه محصولات بدون تاریخ‌مصرف و تجویز داروهایی که عمر مفید آن‌ها پایان‌یافته دور از اصول اخلاقی و انسانی هست. در تست‌های پایداری تأثیر عوامل مختلف محیطی مانند دما، رطوبت و نور تست استرس مواد دارویی، برای شناسایی مسیرهای تخریب مواد دارویی استفاده می‌شود (۳). در هر کشوری برای حفظ سلامت افراد جامعه قوانینی وجود دارد که ناظر بر امور دارویی می‌باشد. از عمده‌ترین مواد این قوانین مواد مربوط به پایداری و تعیین عمر مفید داروهاست. دلیل دیگر آزمایش و بررسی پایداری، جنبه‌های اقتصادی و رقابتی می‌باشد. عرضه محصولات دارویی ناپایدار نه‌تنها موجب زیان اقتصادی می‌شود بلکه ازنظر رقابت بین تولیدکنندگان اهمیت دارد. جمع‌آوری محصول دارویی ناپایدار از بازار و فرمولاسیون دوباره آن جهت دستیابی به محصول پایدار سبب اتلاف هزینه و وقت و نیروی انسانی و لطمه به حیثیت سازنده آن در عرصه رقابت بازرگانی می‌باشد (۴, ۵).

پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) یک ترکیب پلی اتر است که از نفت به دست می‌آید و دارای کاربردهای وسیعی در صنایع مختلف می‌باشد. کاربردهای PEG در صنایع پزشکی، بیولوژیک و دارویی عبارت است از (به‌عنوان ملین در درمان یبوست کودکان، جهت تخلیه روده قبل از اعمال جراحی یا کولونوسکوپی، استفاده به‌عنوان اکسیپیانت یا ماده جانبی در بسیاری از فراورده‌های دارویی و بیولوژیک) می‌باشد. این ماده همچنین دارای کاربردهای صنعتی وسیعی نیز می‌باشد. تولید PEG اولین بار در سال ۱۸۵۹ در اثر برهم‌کنش اتیلن اکسید با آب توسط کاتالیزورهای اسیدی یا بازی گزارش شد. طول زنجیره پلیمر به نسبت واکنش‌دهنده‌ها بستگی دارد. فرمول کلی برای پلی‌اتیلن گلایکول H(OCH2CH2)n OH است که n میانگین تعداد گروه‌های اتیلن اکسید است. یبوست در دوران کودکی مشکل شایعی است که با علائم گوناگونی همانند تأخیر در دفع مدفوع، سختی دفع و بی‌اختیاری مدفوع تظاهر می‌کند. یبوست یکی از شایع‌ترین علل درد شکمی در کودکان است که در ۹۵٪ مبتلایان پاتولوژی زمینه‌ای نداشته و تشخیص یبوست عملکردی برای آن مطرح می‌شود. نتایج مطالعات بالینی بر روی کودکان نشان داد که درمان ۴ هفته‌ای با پلی‌اتیلن گلیکول با دوز ۳ گرم در روز پس از پایان هفته چهارم، پاسخ به درمان در ۸۷٪ کودکان ایجاد می‌کند که برای دستیابی به پاسخ به درمانی با لاکتولوز حداقل ۸ هفته زمان موردنیاز است (۶). در مطالعه دیگری که در مورد دوز مؤثر برای اثربخشی پلی‌اتیلن گلیکول در یبوست کودکان در سال ۲۰۰۱ توسط دینش و همکارانش صورت گرفت، به این نتیجه دست یافتند که پلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰ با دوز روزانه ۰,۸ گرم بر کیلوگرم به‌عنوان یک داروی مؤثر و ایمن در درمان یبوست کودکان کاربرد دارد (۷). در مطالعه‌ای دیگر: پلی‌اتیلن گلیکول پودر خوراکی با دوز ۰,۷۸ گرم / کیلوگرم در روز برای بیماران جوان‌تر از ۱۸ ماه ایمن و مؤثر است که همانند دوزی است که برای کودکان بزرگ‌تر گزارش شده است (۸). در چندین مطالعه مختلف که توسط افراد مختلفی صورت گرفته است اثربخشی بیشتر و ایمن‌تر بودن محلول پلی‌اتیلن گلیکول نسبت به لاکتولوز در درمان یبوست مزمن کودکان به اثبات رسیده است (۶, ۹). این ترکیب در بازار دارویی به‌صورت پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ پودری با نام تجاری پیدرولاکس ساخت شرکت داروسازی سپیداج در بسته‌بندی‌های ۷۰ گرمی موجود می‌باشد که بیشتر اوقات قبل از اعمال کولونوسکوپی مصرف دارد. جهت استفاده این ترکیب، محتویات یک قوطی ۷۰ گرمی را باید در یک لیتر آب به‌طور کامل حل کرده و مطابق دستور پزشک مصرف نمایند. بر طبق مندرجات روی بسته‌بندی ترکیب ذکرشده که محلول آماده‌شده تا ۲۴ ساعت در یخچال قابل نگهداری می‌باشد. اشکال دارویی محلول این دارو به‌صورت شربت خوراکی در برخی کشورها وجود دارد. ولی در حال حاضر فرم خوراکی محلول این دارو که در درمان یبوست مزمن کودکان مصرف دارد در کشور ما به‌صورت فراورده تجاری وجود ندارد و این ترکیب در حال حاضر به‌صورت بالک در برخی داروخانه‌ها تهیه‌شده و در شیشه شربت پر می‌شود. انجام مطالعات پایداری و تعیین عمر قفسه‌ای برای فراورده‌های تجاری الزامی می‌باشد، ولی ازآنجایی‌که این فراورده به شکل تجاری در کشور ما موجود نبوده و به‌صورت فراورده ترکیبی در داروخانه‌ها ساخته می‌شود، مطالعه‌ای بر روی پایداری و عمر قفسه‌ای فراورده و همچنین شرایط بهینه نگهداری آن صورت نگرفته است. با توجه به مصرف این فراورده در کودکان که جزء افراد آسیب‌پذیر جامعه هستند بررسی پایداری و بهینه شرایط نگهداری این ترکیب ضروری و از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. پدیده پیری aging ترکیبات پلی‌اتیلن گلیکوله می‌تواند منجر به تغییر خصوصیات شیمیایی این ترکیب گردد. این ناپایداری می‌تواند سبب افزایش سطح آلدهید ها، کربوکسیلات ها، پراکسید ها، افزایش قدرت یونی محلول همچنین افزایش قدرت اتصال به فلزات و کاهش pH گردد.

لذا در این پژوهش به بررسی برخی از عوامل فوق‌الذکر نیز پرداخته خواهد شد.

مواد و روش کار

جهت انجام این پژوهش پودر پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ (پیدرولاکس) از شرکت سپیداج، پودر پتاسیم کلراید و پتاسیم برماید و همچنین محیط کشت تریپتون سوی آگار از شرکت مرک تهیه شده و مورداستفاده قرار گرفتند.

در این مطالعه محلول W/V ۴۰درصد پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ با استفاده از آب مقطر تهیه شده و سپس به ظروف تمیز مربوطه انتقال داده شد. به این منظور، ابتدا کلیه ظروف توسط دستگاه اتوکلاو استریل شده و مورداستفاده قرار گرفتند. محلول تهیه شده به ظروف کهربایی انتقال داده‌شده و به‌صورت در بسته در شرایط دمایی مختلف شامل دمای محیط، دمای ۴ درجه سانتی‌گراد (یخچال) و دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد (اون) نگهداری شدند. همچنین، گروهی از نمونه‌ها به ظروف شفاف انتقال داده‌شده و جهت بررسی پایداری در برابر نور یا به عبارتی photostability در محفظه‌ای در مجاورت نور دائم ایجادشده با لامپ با قدرت ۲۶۰۰ لومن و توان ۳۶ وات قرار گرفتند. به‌منظور بررسی پایداری فیزیکی نمونه‌ها، خصوصیات ظاهری محلول‌های تهیه شده ازنظر تغییر رنگ، کدورت و بو مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین غلظت، pH، هدایت الکتریکی و ویسکوزیته محلول‌های تهیه شده نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت بررسی پایداری شیمیایی محلول‌ها، از روش FT-IR استفاده شد. آلودگی میکروبی محلول‌های تهیه شده نیز از طریق کشت در محیط آگار مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه، کلیه نمونه‌های تهیه شده در ابتدای بازه زمانی (زمان صفر) و سپس به دنبال آن یک، سه، هفت، نه و ۱۲ ماه نگهداری در شرایط دمایی و محیطی ذکرشده، مورد ارزیابی فیزیکی، شیمیایی و میکروبی قرار گرفتند.

بررسی خصوصیات ظاهری محلول‌های تهیه شده ازنظر تغییر رنگ و کدورت و بو:

در این مطالعه تغییرات رنگ و بو و کدورت محلول‌های تهیه شده و نگهداری شده در محیط‌های مختلف در طول در بازه ۱۲ ماهه از طریق ارگانولپتیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

ارزیابی غلظت:

جهت ارزیابی غلظت هریک از نمونه‌ها از رفرکتومتر استفاده شد. ضریب شکست، نسبت سرعت نور در دو محیط مختلف است. سرعت نور در محیط ۱ به‌سرعت نور در محیط ۲ به‌عنوان ضریب شکست تعریف می‌گردد که با توجه به تغییرات غلظت محیط‌ها این ضریب تغییر می‌کند. اساس کار شکست‌سنج در تابش نور به‌شرط تکفام بودن آن و هدایت آن به سمت محلول موردنظر و عبور آن می‌باشد که چون این دو محیط با هم تفاوت دارند، نور شکسته شده و با ضریب شکست محدود قابل دریافت است. میزان شکست نور مانند اثرانگشت برای محلول‌های با غلظت یکسان و در دما فشار برابر منحصربه‌فرد می‌باشد. جهت بررسی میزان شکست نور در نمونه‌های مورد آزمایش، میزان ۵ میلی‌لیتر از هریک از نمونه‌ها جداشده و مورداستفاده قرار گرفت. در این بررسی از دستگاه رفرکتومتر ساخت شرکت کروز (Kruss) آلمان استفاده شد. در ابتدای مطالعه، نمودار کالیبراسیون با توجه به مفاهیم قانون شکست رسم گردید. بر اساس این قانون، رابطه بین دو زاویه تابش (i) و زاویه شکست (r) به‌صورت زیر خواهد بود:

$$\sin i/\sin r = N/n$$

که در آن n ضریب شکست محیط با دانسیته کمتر و N ضریب شکست محیط با دانسیته بیشتر (رفرکتومتر) می‌باشد. وقتی که زاویه تابش افزایش یابد زاویه شکست نیز افزایش می‌یابد و هنگامی که زاویه تابش به ۹۰ درجه برسد، زاویه شکست به حد معینی می‌رسد که آن را زاویه حد یا زاویه بحرانی می گویند. در کار های عملی معمولاً زاویه تابش را معادل ۹۰ درجه در نظر می‌گیرند و به آن زاویه خراش می گویند که در این حالت زاویه شکست و یا به عبارتی زاویه شکست بحرانی به حداکثر مقدار خود می‌رسد. در معادله بالا پارامتر N نشان‌دهنده ضریب شکست موجود در رفرکتومتر است و مقدار آن ثابت می‌باشد و بنابراین چنانچه زاویه تابش معادل ۹۰ درجه باشد، باتوجه به مقدار سینوس زاویه ۹۰ درجه، می‌توان با اندازه‌گیری زاویه شکست بحرانی، ضریب شکست (n) را به دست آورد:

$$n = N \sin r$$

ضریب شکست آب در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد برابر با ۱,۳۳۲۵ است و چنانچه چند قطره از آن را با دستگاه رفرکتومتر بسنجیم زاویه شکست ۴۲ درجه را اندازه‌گیری می‌کند. با جای گذاری این مقدار در معادله بالا ضریب شکست منشور درون رفرکتومتر ۱,۹۹۱۳ به دست می‌آید. در این مطالعه، با تهیه غلظت‌های متفاوتی از محلول پلی‌اتیلن گلیکول و اندازه‌گیری زاویه شکست آن‌ها و تبدیل به ضریب شکست، با فرض عمود بودن زاویه تابش، نمودار کالیبراسیون آن رسم گردید. سپس از طریق معادله خط حاصله، با داشتن زاویه شکست و تبدیل آن به ضریب شکست غلظت‌های مجهول اندازه‌گیری شدند (۱۰).

ارزیابی pH:

جهت ارزیابی تغییرات pH نمونه‌های مورد آزمایش از دستگاه pH متر ساخت شرکت متروهم آلمان استفاده شد. در این آزمایش، بر اساس فارماکوپه آمریکا (USP)(۱۱) جهت تعیین pH محلول‌های پلی‌اتیلن گلیکول ابتدا محلول ۵ درصد آن‌ها با استفاده از آب مقطر تهیه شده و سپس میزان ۰٫۳ میلی‌لیتر KCl اشباع به نمونه‌های رقیق شده اضافه شد و pH آن‌ها توسط دستگاه pH متر مورد ارزیابی قرار گرفت.

ارزیابی هدایت الکتریکی:

اساس روش هدایت سنجی تعیین مقاومت الکتریکی یک محلول در مقابل عبور جریان الکتریسیته از آن است. در این روش می‌توان تغییرات ساختار یک نمونه از جهت تغییر در میزان محتوای یونی آن را مورد ارزیابی قرار داد. در این آزمایش جهت بررسی هدایت الکتریکی نمونه‌ها از دستگاه هدایت سنج ساخت شرکت wtw آلمان استفاده گردید. به این منظور، ابتدا دستگاه توسط محلول پتاسیم نیترات ۰٫۰۱ مولار بر روی عدد ۱۴۳۵ تنظیم می‌کنیم و سپس با آب مقطر دستگاه را روی صفر تنظیم می‌کنیم و سپس دستگاه آماده به کار است. دستگاه بر اساس واحد میکروسیمنس بر سانتی متر (µS/cm) کالیبره شده است. درنهایت، در هر یک از زمان‌های مورد آزمایش مقدار ۲۰ میلی‌لیتر از نمونه‌ها جهت ارزیابی تغییرات در میزان هدایت سنجی مورد استفاده قرار گرفت (۱۰).

ارزیابی ویسکوزیته:

به‌منظور بررسی ویسکوزیته نمونه‌های تهیه شده، از دستگاه ویسکومتر دوار ساخت شرکت فانجیلیب اسپانیا استفاده شد. در این مطالعه، در زمان‌های مورد بررسی، مقدار مشخصی از نمونه‌ها توسط هیتر به دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد رسانده شده و درنهایت، میزان ویسکوزیته هر یک از نمونه‌ها در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد، توسط ویسکومتر با اسپیندل شماره ۱ مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۰).

ارزیابی تغییرات ساختار پلی‌اتیلن گلیکول توسط طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه FT-IR:

به‌منظور بررسی تغییرات ساختار نمونه‌ها، ابتدا مقدار ۱۰ میلی‌لیتر از هر یک از نمونه‌ها در زمان‌های مقرر به پلیت انتقال داده شد تا در دمای محیط خشک شود. سپس در هاون چینی مقدار کمی (حدود یک میلی‌گرم) از پودر نمونه‌های الک شده به نسبت ۱ به ۱۰۰ با پتاسیم برماید مخلوط گردید و با قرار دادن در قالب فلزی مخصوص دستگاه پرس تحت فشار ۱۰ تن، یک دیسک شفاف به قطر ۱۲ میلی‌متر به دست آمد. در نهایت طیف جذبی نمونه‌های تهیه شده در محدوده $4000\ cm^{-1}$ تا $400\ cm^{-1}$ با استفاده از طیف سنج مادون قرمز تبدیل فوریه به دست آمد و سپس با طیف حاصله از پودر PEG خالص مقایسه شدند. در نهایت پیک‌های شاخص جهت ارزیابی بروز تغییرات احتمالی در ساختمان شیمیایی پلی‌اتیلن گلیکول بررسی و مورد تفسیر قرار گرفتند.

ارزیابی آلودگی میکروبی:

در این مطالعه، جهت بررسی آلودگی میکروبی نمونه‌ها از کشت در محیط آگار (تریپتون سوی آگار) استفاده شد. در ابتدا به‌منظور تهیه محیط کشت میزان ۵ گرم از آگار در ۱۰۰ (واحد) آب حل شده و به روش اتوکلاو استریل شد. در روز اول مطالعه، آزمایش کشت میکروبی به‌منظور دستیابی به غلظت مورد نیاز جهت تأیید آلودگی میکروبی و سنجش عدم وجود آلودگی اولیه انجام شد. به این منظور، رقت‌های مناسب از محلول پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰درصد تهیه شده و در محیط کشت حاوی آگار کشت داده شد. درنهایت، محیط کشت حاوی نمونه‌ها به مدت سه روز در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و رشد میکروبی در آن‌ها بصورت چشمی مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمایش بررسی آلودگی میکروبی در کلیه نمونه‌ها در زمان‌های ذکر شده در طول پروسه آزمایش انجام شد.

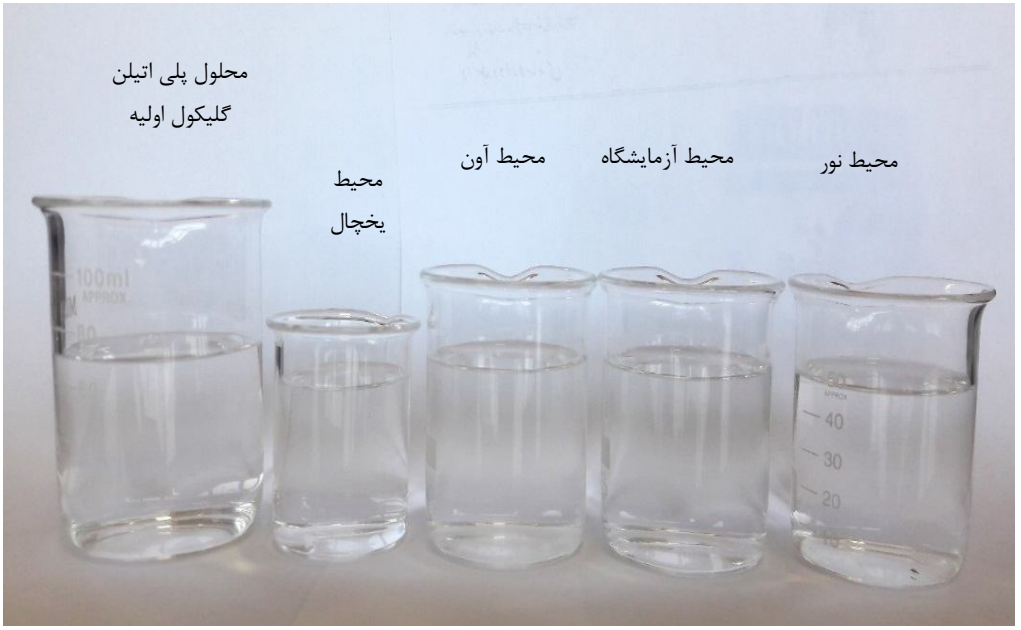
روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

رسم نمودارهای حاصل و انجام محاسبات مطالعه با استفاده از نرم افزار اکسل ۲۰۱۶ صورت گرفت. جهت بررسی تفاوت معنی‌داری نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey در فاصله اطمینان ۹۵درصد و سطح معنی‌داری ۰٫۰۵ توسط نرم افزار IBM SPSS STATISTICS 22 استفاده شد.

یافته‌ها

تغییرات خصوصیات ظاهری:

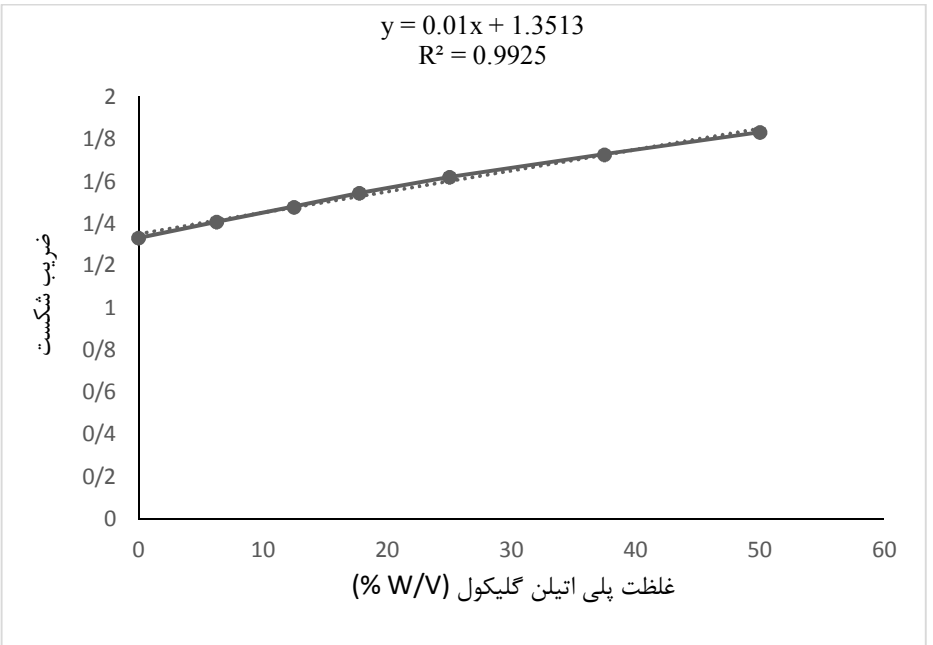
تغییرات رنگ و بو و کدورت نمونه‌های پلی‌اتیلن گلیکول نگهداری شده در محیط‌های مختلف پس از ۱۲ ماه به‌صورت ارگانولپتیک مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱). براساس این ارزیابی‌ها، هیچگونه تغییر قابل مشاهده‌ای در رنگ یا بو و یا میزان کدورت نمونه‌ها در هیچ‌یک از محیط‌ها مشاهده نشد.



شکل ۱: تغییرات ظاهری محلول پلی‌اتیلن گلیکول پس از ۱۲ ماه نگهداری در محیط‌های مختلف

رسم منحنی استاندارد غلظت در برابر ضریب شکست:

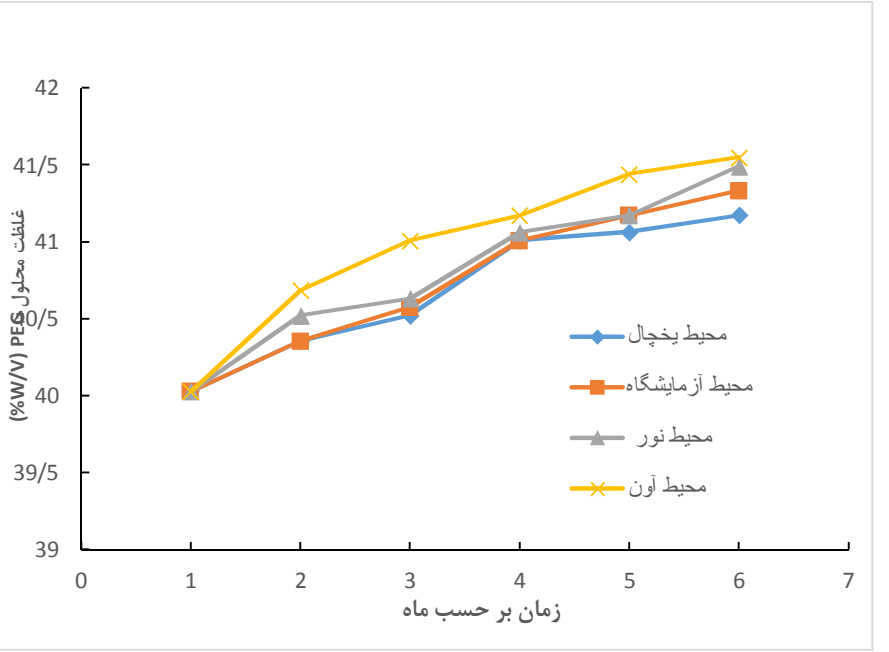
نمودار کالیبراسیون بر اساس تغییرات ضریب شکست محلول پلی‌اتیلن گلیکول در برابر غلظت رسم گردید. منحنی استاندارد نهایی رسم شده، حاصل میانگین سه بار تکرار آزمایش می‌باشد. درنهایت، معادله خط به دست آمده (نمودار ۱) با ضریب همبستگی خطی (R2=0.9925) جهت محاسبه غلظت نمونه‌ها در طول زمان آزمایش مورد استفاده قرار گرفت.



نمودار (۱): منحنی کالیبراسیون غلظت پلی‌اتیلن گلیکول دربرابر ضریب شکست

تعیین تغییرات غلظت پلی‌اتیلن گلیکول در طول زمان آزمایش:

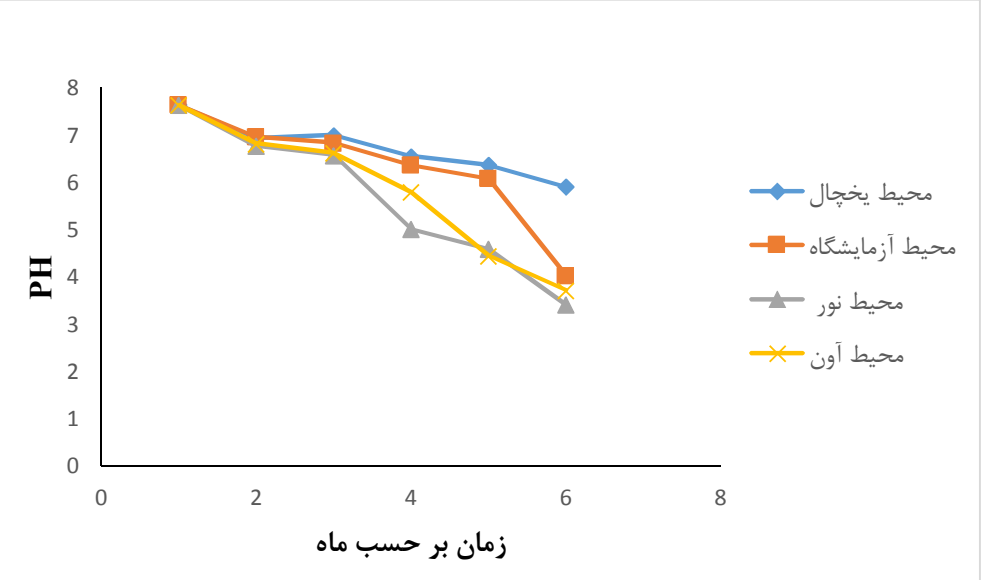
باتوجه به منحنی استاندارد، غلظت محلول‌های پلی‌اتیلن گلیکول نگهداری شده در دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد و در معرض نور در زمان‌های ذکر شده در طول مدت آزمایش اندازه‌گیری شد. در زمان آغاز مطالعه پلی‌اتیلن گلیکول با غلظت ۴۰ w/vدرصد تهیه شد و سپس غلظت مربوطه توسط رفرکتومتر با استفاده از معادله فوق محاسبه گردید. میزان غلظت پلی‌اتیلن گلیکول در زمان آغاز مطالعه ۴۰,۰۳ گرم بر میلی‌لیتر به دست آمد که نشانگر صحت روش و معادله فوق می‌باشد. تغییرات غلظت پلی‌اتیلن گلیکول در شرایط دمایی و زمان‌های مختلف مطالعه در نمودار ۲ نشان داده شده است. در طول زمان مطالعه تغییر محسوسی در میزان غلظت پلی‌اتیلن گلیکول در محیط یخچال مشاهده نشد ($P<0.05$). در مورد پلی‌اتیلن گلیکول‌های نگهداری شده در محیط آزمایشگاه و در محیط نور پس از گذشت ۳ ماه تغییر معنی‌دار در غلظت مشاهده شد ($P<0.05$). درصورتیکه در مورد محلول‌های نگهداری شده در محیط آون، پس از گذشت یک ماه تغییر معنی‌دار در غلظت مشاهده شد ($P<0.05$). حداکثر میزان تغییر غلظت در این مطالعه در ماه دوازدهم در محیط آون، دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد (۴۱,۵) مشاهده‌گردید.



نمودار (۲): تغییرات غلظت پلی‌اتیلن گلیکول در طول زمان آزمایش

تغییرات pH:

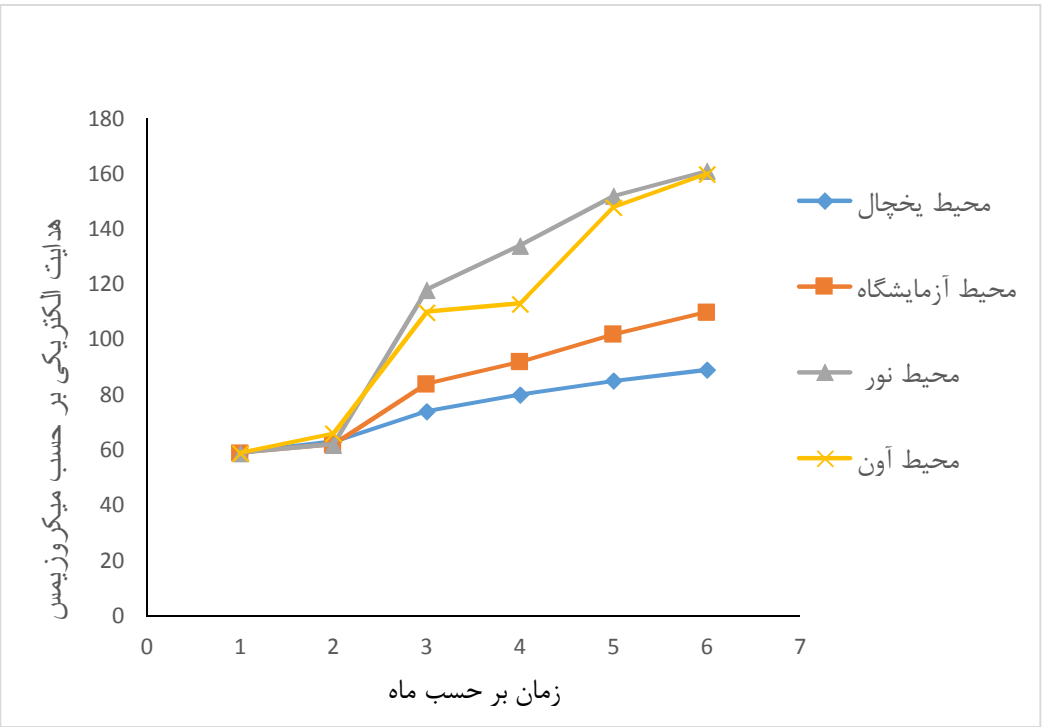
تغییرات pH نمونه‌های مختلف پلی‌اتیلن گلیکول در زمان‌های مورد آزمایش سنجیده شد. در ابتدای زمان مطالعه، مقدار pH برای هر نمونه ۷,۶۵ به دست آمد. تغییرات pH نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های مختلف در طول بازه مطالعه در نمودار ۳ نشان داده شده است. در طول زمان ۱۲ ماهه مطالعه، کاهش شدید pH نمونه‌ها مشاهده شد. بر اساس تست‌های آماری انجام شده pH نمونه‌ها در محیط آزمایشگاه و دمای یخچال پس از گذشت سه ماه دچار تغییر معنی‌دار شدند ($P<0.05$). در صورتیکه pH در نمونه‌های نگهداری شده در محیط آون و در معرض نور از همان ماه اول دچار تغییر معنی‌دار شدند ($P<0.05$). در کلیه نمونه‌ها حداکثر تغییر و کاهش در ماه دوازدهم رخ داد و بیشترین تغییر و pH در ماه دوازدهم در نمونه‌های نگهداری شده در معرض نور (3.42)و محیط آون (3.73) مشاهده شد.



نمودار (۳): تغییرات pH نمونه‌های پلی‌اتیلن گلیکول در طول بازه مطالعه

تغییرات هدایت الکتریکی:

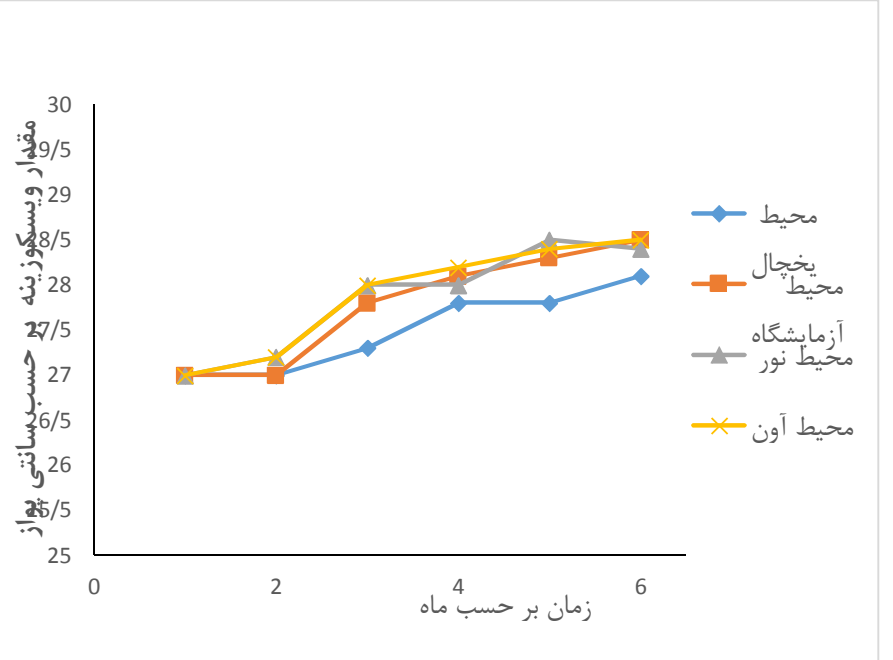
میزان هـدایـت الکتریکی نمونـه‌های مختلف در طول بازه ۱۲ ماهه مطالعه سـنجیده شـد. میانگین این مقادیر در ابتدای مطالعه ۵۹ میکرو سـیمنس بر سـانتی متر به دسـت آمد. مقادیر هدایت الکتریکی هر یک از نمونه‌ها در زمان‌های موردمطالعه در نمودار ۴ نشان داده شده است. براساس نتایج به دست آمده در کلیه نمونه‌ها پس از گذشـت ۱ ماه، تغییر معنی‌داری در میزان هدایت الکتریکی مشاهده شد ($P<0.05$). بیشترین تغییر و افزایش در میزان هدایت الکتریکی در نمونه‌های نگهداری شـده در معرض نور و آون در بازه ۱۲ ماه، مشاهده شد.



نمودار (۴): تغییرات هدایت الکتریکی نمونه‌های پلی‌اتیلن گلیکول در بازه ۱۲ ماهه مطالعه

تغییرات ویسکوزیته:

تغییرات ویسکوزیته نمونه‌های نگهداری شده در شرایط محیطی مختلف، در بازه زمانی ۱۲ ماه مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۵). براساس بررسی‌های صورت گرفته میزان ویسکوزیته در نمونه‌های نگهداری شده در محیط آزمایشگاه، آون و در معرض نور پس از گذشت یک ماه به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<0.05$). در صورتیکه در نمونه‌های نگهداری شده در یخچال، میزان ویسکوزیته پس از گذشت ۳ ماه به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود ($P<0.05$).



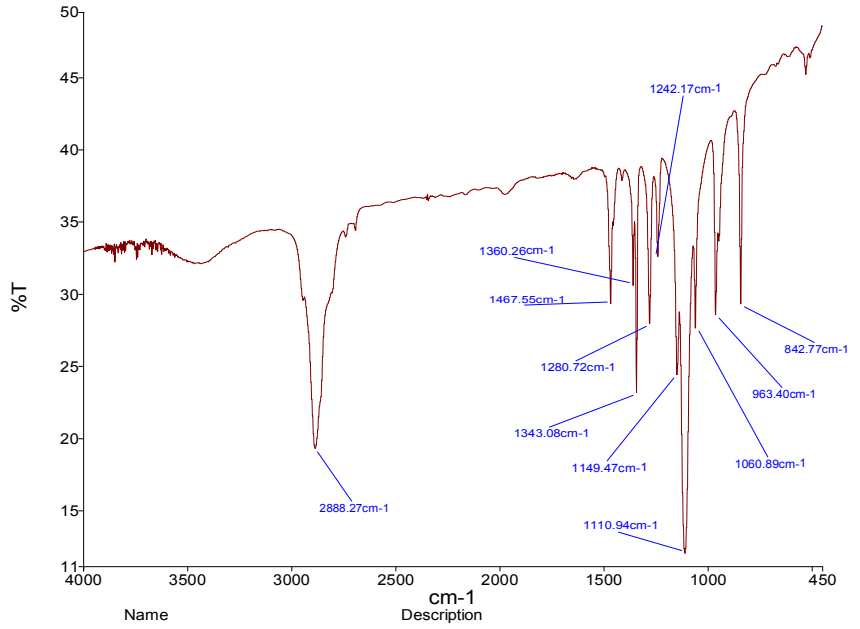
نمودار (۵): تغییرات ویسکوزیته نمونه‌های پلی‌اتیلن گلیکول در بازه ۱۲ ماهه مطالعه

بررسی طیف FT-IR نمونه‌های پلی‌اتیلن گلیکول:

در ابتدای مطالعه پودر PEG خالص اولیه مورد بررسی قرار گرفت. پیک‌های شاخص PEG در جدول ۱ و نمودار ۶ نمایان شده‌اند.

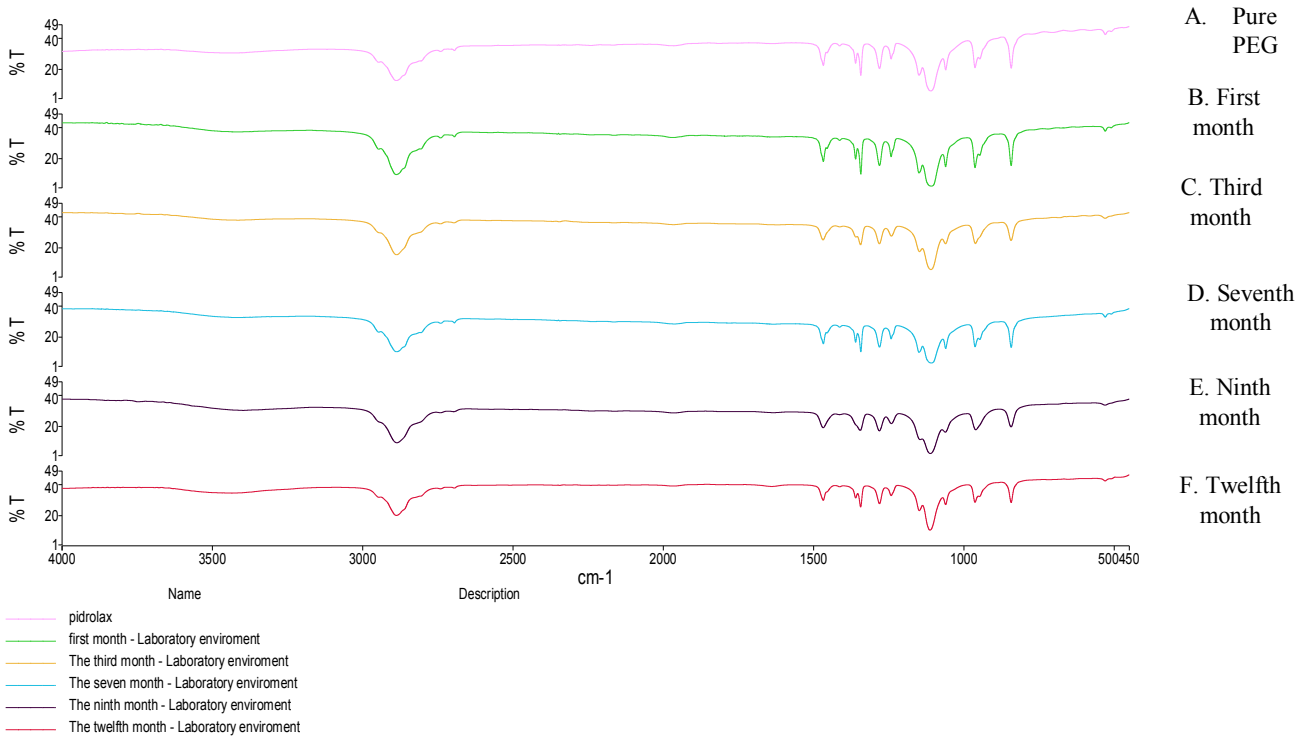
جدول (۱). پیک‌های شاخص طیف مادون قرمز پودر خالص و نمونه دارو

نمونه	فرکانس (cm^{-1})	مشاهدات
PEG4000	۱۱۱۰	کشش مربوط به C-O
	۲۸۹۰	کشش مربوط به C-H
	۳۴۰۰	پیک پهن مربوط به کشش گروه O-H

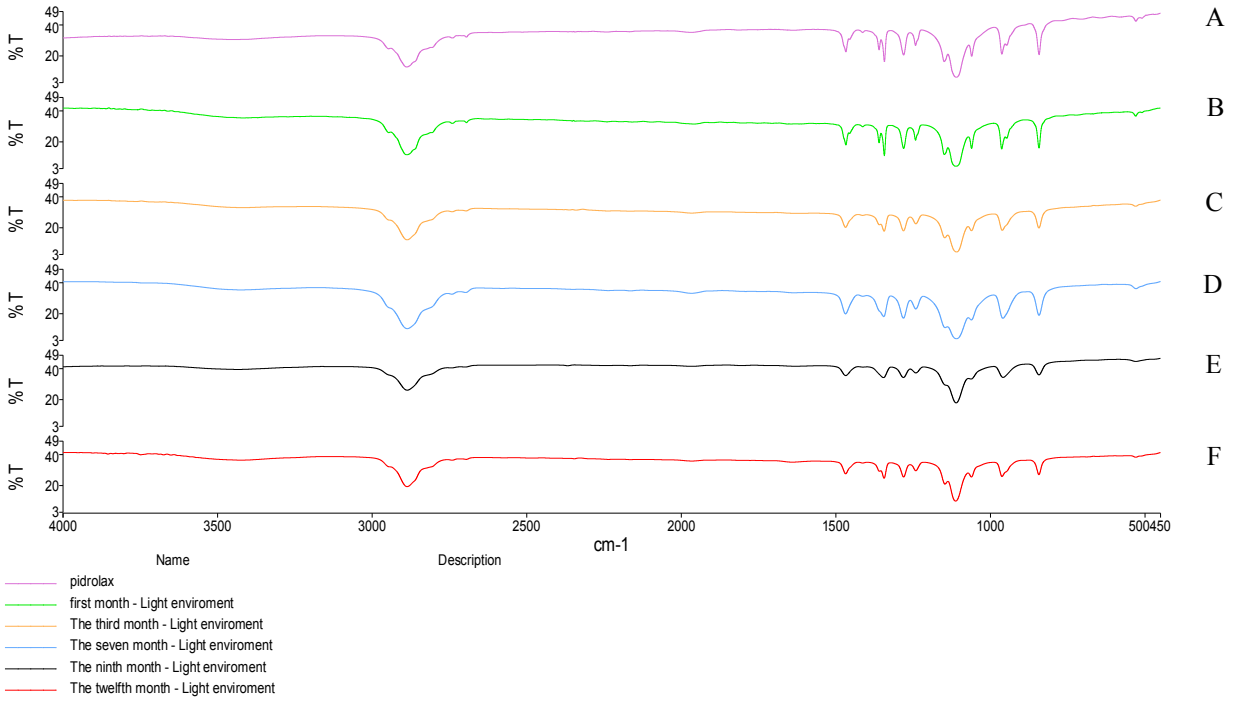


نمودار (۶): طیف FT-IR حاصل از پودر PEG خالص اولیه

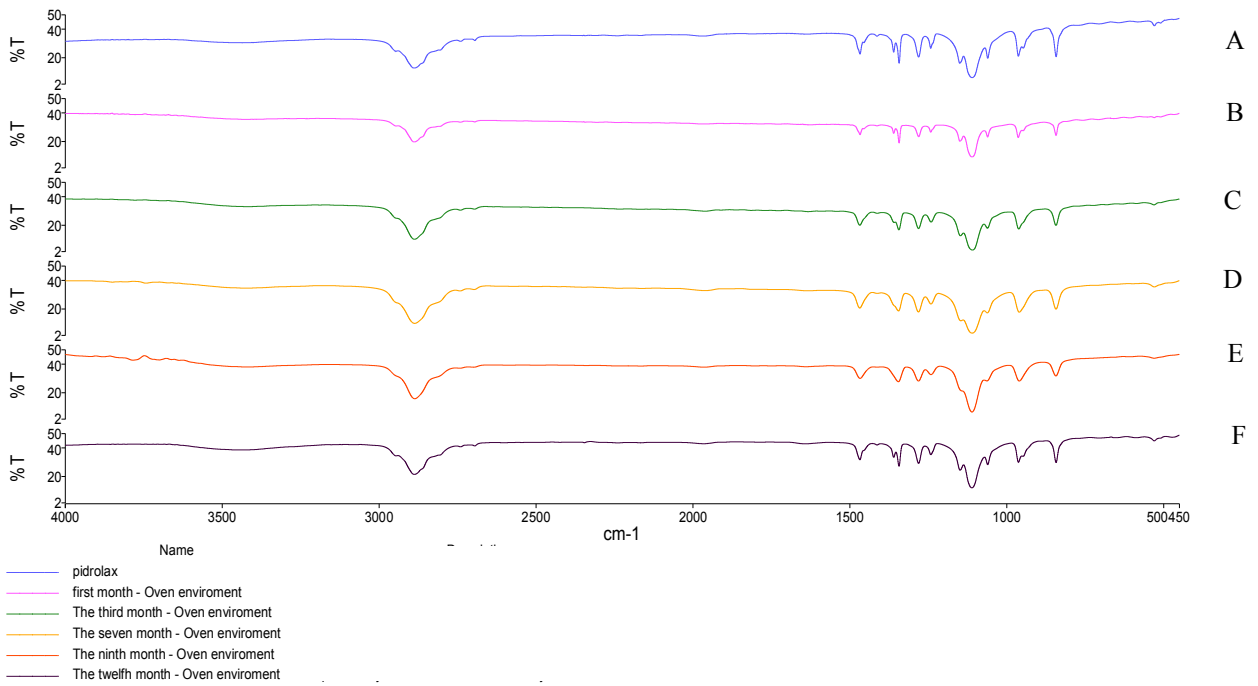
در زمان‌های تعیین شـده در طول مطالعه، طیف FT-IR هریک از نمونه‌های نگهداری شـده در محیط‌های مختلف ارزیابی و ثبت شـد. این طیف‌ها در نمودارهای ۷ تا ۱۰ نشـان داده شده‌اند. باتوجه به طیف‌های حاصل هیچ‌گونه حذف، شیفت یا جابجایی در پیک‌های شاخص پلی‌اتیلن گلیکول در نمودارهای مربوطه مشاهده نشد.



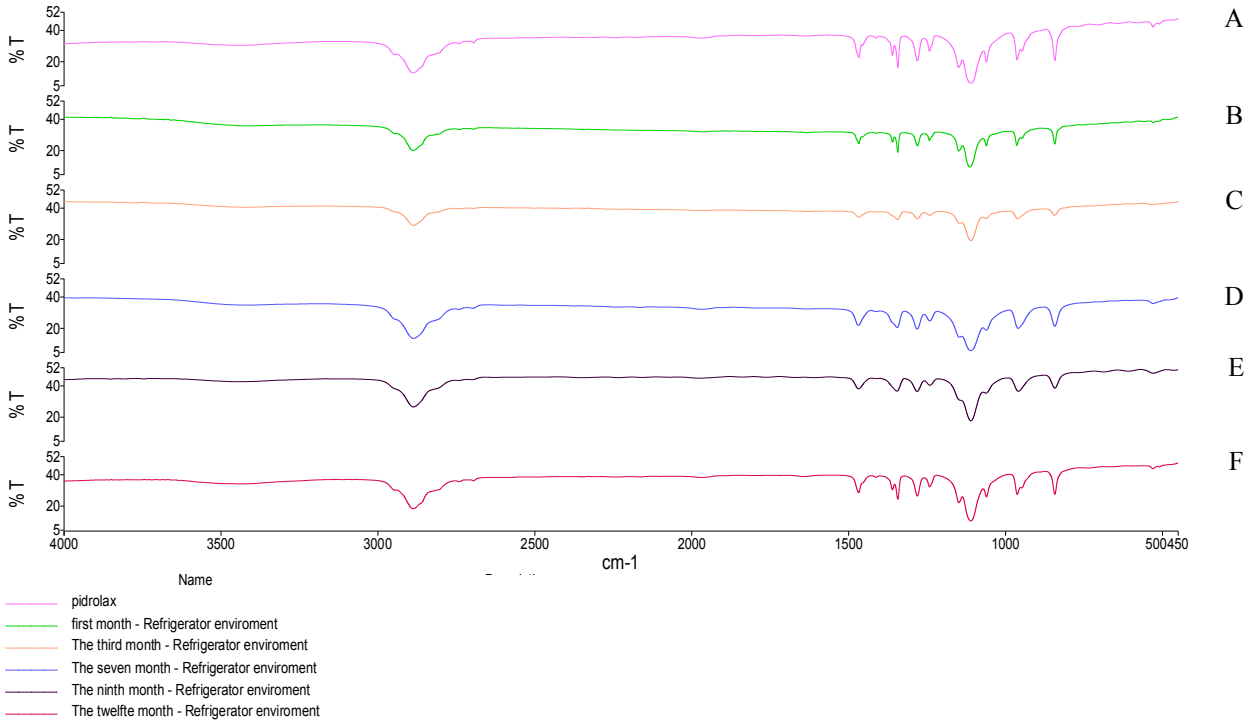
نمودار (۷): طیف جذبی حاصل از نمونه‌های نگهداری شده در محیط آزمایشگاه در ماه‌های موردمطالعه



نمودار (۸): طیف جذبی حاصل از نمونه‌های نگهداری شده در محیط نور در ماه‌های موردمطالعه



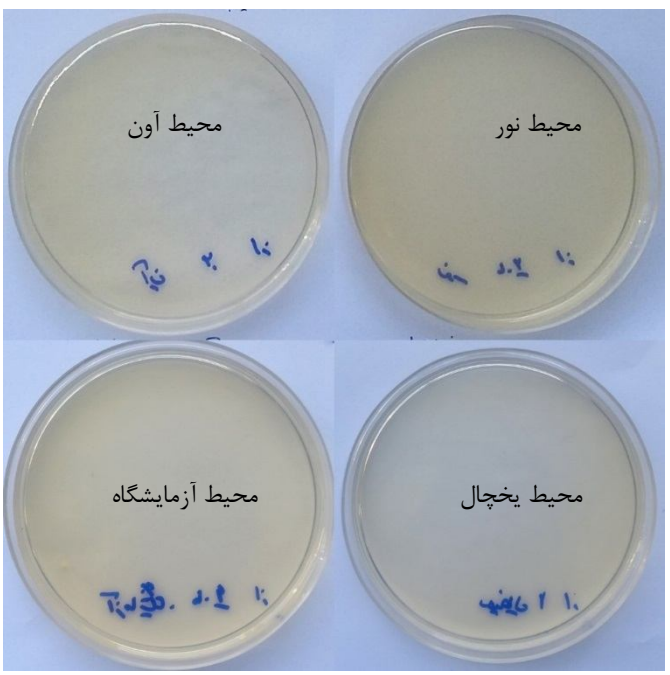
نمودار (۹): طیف جذبی حاصل از نمونه‌های نگهداری شده در محیط آون در ماه‌های موردمطالعه



نمودار (۱۰): طیف جذبی حاصل از نمونه‌های نگهداری شده در محیط یخچال در ماه‌های موردمطالعه

تغییرات رشد میکروبی:

رشد میکروبی هریک از نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های مختلف در بازه ۱۲ ماهه مطالعه، مورد بررسی قرار گرفت. براساس این بررسی‌ها، رشد میکروبی در هیچ‌یک از نمونه‌ها در طول زمان مطالعه مشاهده نشد (شکل ۲).



شکل (۲): ارزیابی رشد میکروبی نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های مختلف

بحث و نتیجه‌گیری

خصوصیات ظاهری می‌تواند نشانه‌ای از خلوص و پایداری و وسیله‌ای برای شناسایی آلودگی‌هایی باشد که در طول فرآیند تهیه یا نگهداری رخ داده است. از دغدغه‌های اصلی در تهیه اشکال دارویی مایع، محلول ماندن ماده و پایداری فراورده می‌باشد. ناپایداری ممکن است با cloudiness یا رسوب در یک محلول، شکستن امولسیون، کیک شدن غیر قابل حل در یک سوسپانسیون یا تغییرات ارگانولپتیک مشخص شود. رشد میکروبی ممکن است با تغییر رنگ، کدر شدن یا تشکیل گاز همراه باشد. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از آن است که نگهداری محلول پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰درصد به مدت ۱۲ ماه در محیط‌های آزمایشگاه، یخچال، آون و در معرض نور تغییری در خصوصیات ظاهری فرآورده، همچون رنگ، بو و کدورت ایجاد نکرده است. یکی از دلایل تغییر خصوصیات ظاهری یک فرآورده می‌تواند رسوب کردن ماده دارویی به دلیل تغییر ساختار، کاهش محلولیت و یا تخریب ساختار آن باشد گاهی اوقات نیز ممکن است به دلیل رشد انواع میکروارگانیسم‌ها در طول عمر قفسه‌ای آن فراورده باشد(12) . باتوجه به نتایج حاصل، محلول‌های پلی‌اتیلن گلیکول تهیه شده در طول ۱۲ ماه نگهداری در محیط‌های مختلف ازنظر خصوصیات ظاهری پایدار بوده که دلالت بر عدم رسوب پلیمر و عدم ایجاد آلودگی میکروبی قابل رویت و یا رشد پیش از حد میکروبی دارد. با توجه به ثابت ماندن خصوصیات ظاهری، شفافیت و رنگ فراورده، افزودن مواد جانبی کدر کننده و یا رنگ تیره جهت فرموله کردن این فراورده ضروری به نظر نمی‌رسد.

با توجه به نتایج حاصله، در طول زمان مطالعه تغییر محسوسی در میزان غلظت پلی‌اتیلن گلیکول در محیط یخچال مشاهده نشد ($P<0.05$). در مورد پلی‌اتیلن گلیکول‌های نگهداری شده در محیط آزمایشگاه و در محیط نور پس از گذشت ۳ ماه تغییر معنی‌دار در غلظت مشاهده شد ($P<0.05$). درصورتیکه در مورد محلول‌های نگهداری شده در محیط آون، پس از گذشت یک ماه تغییر معنی‌دار در غلظت مشاهده شد ($P<0.05$). حداکثر میزان تغییر غلظت در این مطالعه در ماه دوازدهم در محیط آون، دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد مشاهده‌گردید. در توجیه این مسئله می‌توان به بحث تبخیر آب پرداخت. محلول‌های تهیه شده در ظروف در بسته نگهداری شدند ولی به هر حال درب فراورده کاملاً seal (مهر و موم) نبوده و امکان تبخیر وجود داشته است. تبخیر سطحی آب در هر دمایی اتفاق می افتد اما میزان آن با افزایش دما افزایش می‌یابد. تبخیر آب از یک محلول می‌تواند سبب افزایش غلظت آن شود. طبیعی است با افزایش دما میزان تبخیر آب نیز افزایش یافته و غلظت محلول افزایش می‌یابد. این عامل می‌تواند توجیه کننده افزایش بیشتر غلظت نمونه‌های نگهداری شده در آون باشد. در مطالعه‌ای Barbosa و همکاران (۱۳) نشان داده‌اند که افزایش دما می‌تواند افزایش غلظت محلول‌های آبی موادی همچون فروکتوز، ساکارز، مالیک اسید و سوکروز را به دنبال داشته باشد. لذا توصیه می‌شود فراورده‌های تهیه شده حتماً در ظروف tight close و دور از گرما نگهداری شوند. دمای مناسب برای نگداری این فراورده، دمای محیط یا یخچال می‌باشد.

بر اساس نتایج به دست آمده، pH نمونه‌ها در محیط دمای آزمایشگاه و دمای یخچال پس از گذشت سه ماه دچار تغییر معنی‌دار شدند ($P<0.05$). در صورتیکه pH در نمونه‌های نگهداری شده در محیط آون و در معرض نور از همان ماه اول دچار تغییر معنی‌دار شدند ($P<0.05$). این مقادیر نشان‌دهنده اثر دما و نور بر تغییرات pH محلول پلی‌اتیلن گلیکول است. پدیده پیری یا aging، در ترکیبات پلی‌اتیلن گلیکول، منجر به افزایش میزان آلدهیدها، کربوکسیلات ها و پراکسایدها شده و در نتیجه افزایش قدرت یونی، همچنین افزایش ظرفیت اتصال به فلزات و کاهش pH می‌گردد. روند این پروسه با افزایش دما و شدت نور افزایش میابد. از طرفی، در این مطالعه نمونه‌های نگهداری شده در مقابل نور، در محفظه کوچک با لامپ روشن قرار گرفتند که علاوه بر مواجهه با نور با افزایش دمای محیط (با توجه به حجم کوچک آن) نیز همراه بودند. به همین دلیل تغییرات pH در این محیط نیز بالا و قابل‌توجه بوده است. در مطالعه‌ای که بر روی فوتودگرداسیون پلی‌اتیلن گلیکول صورت گرفته مشاهده شده که فوتودگرداسیون اتیلن گلیکول‌ها منجر به تشکیل اسیدهای آلی یا وزن مولکولی پایین همانند کربوکسیلیک اسید، گلیکولیک اسید، اگزالیک اسید و فرمیک اسید می‌گردد (۱۴). لذا این تغییرات می‌توانند سبب کاهش pH محلوهای تهیه شده گردد. با توجه به نتایج حاصله، افزودن عامل تعدیل کننده pH، همچنین استفاده از پلی‌اتیلن گلیکول با درصد ناخالصی کمتر، در فرمولاسیون شربت پلی‌اتیلن گلیکول و همچنین نگهداری فراورده در شرایط دمایی و محیطی ایده آل ضروری به نظر می‌رسد.

براساس نتایج به دست آمده در کلیه نمونه‌ها پس از گذشت ۱ ماه، تغییر معنی‌داری در میزان هدایت الکتریکی مشاهده شد ($P<0.05$). بیشترین تغییر و افزایش در میزان هدایت الکتریکی در نمونه‌های نگهداری شده در معرض نور و آون در بازه ۱۲ ماه، مشاهده شد. در این مورد نیز میزان تغییرات در نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های آون و نور بسیار شدیدتر از نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های آزمایشگاه و یخچال بوده است. این تغییرات

همسو با تغییرات pH است؛ بنابراین می‌توان گفت افزایش یون‌های هیدروژن می‌تواند بر میزان هدایت الکتریکی محیط نیز تأثیرگذار باشد.

براساس بررسی‌های صورت گرفته میزان ویسکوزیته در نمونه‌های نگهداری شده در محیط آزمایشگاه، آون و در معرض نور پس از گذشت یک ماه به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<0.05$). در صورتیکه در نمونه‌های نگهداری شده در یخچال، میزان ویسکوزیته پس از گذشت ۳ ماه به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود ($P<0.05$). نتایج حاصل از اندازه‌گیری ویسکوزیته نمونه‌های پلی‌اتیلن گلیکول نشان‌دهنده افزایش ویسکوزیته در طول زمان بوده است به نحوی که ویسکوزیته در محیط‌های آون، نور و آزمایشگاه درماه اول و در محیط یخچال در ماه سوم تغییر معنی‌داری داشته است. در توضیح این پدیده می‌توان گفت با توجه به تغییرات غلظت، افزایش ویسکوزیته می‌تواند مربوط به از دست رفتن آب در هر یک از نمونه‌ها باشد. ازآنجایی‌که تغییرات افزایشی ویسکوزیته در محیط‌های نور و آون از ماه اول بصورت معنی‌دار بیشتر بوده است، می‌توان به نقش دما در تبخیر آب و افزایش غلظت و به تبع آن افزایش ویسکوزیته پی برد. در این زمینه می‌توان به بررسی مطالعه انجام شده توسط Dash و همکاران جهت ارزیابی اثر غلظت بر ویسکوزیته پرداخت. در این مطالعه نشان داده شد که با افزایش غلظت محلول پلی‌اتیلن گلیکول، میزان انرژی آزاد سازی بیشتری جهت جداسازی پیوند بین مولکول‌های پلی‌اتیلن گلیکول مورد نیاز است. براساس نتایج حاصل از این مطالعه، هرچه غلظت محلول پلی‌اتیلن گلیکول بیشتر باشد، پیوند های بیشتری بین مولکول‌های آن تشکیل شده و درنتیجه مقاومت در برابر جریان یافتن یا همان ویسکوزیته افزایش پیدا می‌کند (۱۵).

در زمان‌های تعیین شده در طول مطالعه، طیف FT-IR هریک از نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های مختلف ارزیابی و ثبت شد. باتوجه به طیف‌های حاصل هیچ‌گونه حذف، شیفت یا جابجایی در پیک‌های شاخص پلی‌اتیلن گلیکول در نمودارهای مربوطه مشاهده نشد. در مطالعات انجام شده مشاهده شده که افزایش دما و تابش نور می‌تواند باعث تغییر ساختار برخی از پلیمرهای هیدروفیل و در نتیجه تغییر در ویسکوزیته (معمولاً کاهش ویسکوزیته) محلول گردد (رفرانس Effect of UV light exposure on hydrophilic polymers used as drug release modulators in solid dosage forms). موارد مشاهده شده در این مطالعه نشان‌دهنده پایداری شیمیایی پلی‌اتیلن گلیکول در برابر افزایش دما (تا چهل درجه) و همچنین نور در طول مدت‌زمان مطالعه می‌باشد.

در این مطالعه، هیچ‌گونه رشد میکرو ارگانیسم در نمونه‌های مختلف در زمان‌های مورد بررسی مشاهده نشد. ازجمله مهمترین میکروارگانیسم‌هایی که می‌توانند محیط حاوی پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰درصد رشد نمایند اشریشیا کلای است (۱۶). همچنین، در مطالعاتی نشان داده شده است که باکتری‌های سودوموناس و آسینتو باکتر می‌توانند در محیط حاوی پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰درصد رشد کرده و سبب تخریب مولکول‌های آن شوند (۱۷). از طرفی، در مطالعات گوناگون نشان داده شده است که میکروارگانیسم‌های ذکر شده می‌توانند در محیط کشت مورد استفاده در این مطالعه، تریپتون سوی آگار، در شرایط برابر رشد کنند (۱۸, ۱۹). با توجه به عدم رشد هیچ‌گونه میکروارگانیسم در طی مطالعه، چه در نمونه‌هایی که درب آن‌ها از ابتدا باز شده و چه در مورد نمونه‌هایی که درب آن‌ها در موعد مقرر باز شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که محلول پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰درصد محیط مستعدی برای رشد میکروبی نمی‌باشد. با توجه به غلیظ بودن محلول و کم بودن دسترسی به آب آزاد در محیط، احتمال رشد میکروبی در این محیط پایین می‌باشد و غلظت بالایی از مواد نگهدارنده در فرمولاسیون نیاز نمی‌باشد. همچنین، این نتایج می‌تواند توجیه کننده عدم ایجاد تغییرات در خصوصیات ظاهری و همچنین ویسکوزیته نمونه‌های نگهداری شده در محیط‌های مختلف نیز باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده اثر مخرب دما و نور بر محلول پلی‌اتیلن گلیکول و تغییر pH و هدایت الکتریکی محلول می‌باشد. در مطالعات قبلی اثرات مخرب دما بر روی پایداری محلول‌های دارویی به اثبات رسیده است که از جمله می‌توان به محلول پلوکسامر (۲۰)، سوسپانسیون امپرازول (۲۱, ۲۲)، سوسپانسیون اسلتامیویر (۲۳) و واکسن محلول روتاویروس (۲۴) اشاره کرد. در حالت کلی، محلول‌های پلی‌اتیلن گلیکول بیشترین پایداری را به ترتیب در محیط یخچال، دمای آزمایشگاه، آون و نور داشتند. در هیچ‌یک از محیط‌های آون، آزمایشگاه، یخچال و نور تغییری در خصوصیات ظاهری و رشد میکروبی محلول‌ها صورت نگرفت. همچنین، افزایش دما و مواجهه با نور می‌تواند سبب تسریع پروسه aging، آزاد شدن اسیدهای آلی و کاهش pH محلول پلی‌اتیلن گلیکول گردد. این نتایج حاکی از آن است که تهیه محلول پلی‌اتیلن گلیکول به‌صورت خالص و بدون افزودن مواد جانبی نهایتاً تا یک ماه در دمای محیط و یخچال پایدار بوده و نگهداری آن در محیط‌های با دمای بالا و در معرض نور در بازه زمانی طولانی می‌تواند موجب تغییر خصوصیات فیزیکو شیمیایی

فرآورده و کاهش پایداری آن شـود. لذا توصیه می‌شود فراورده‌های تهیـه شـــده در داروخـانـه در دمـای محیط و یـا ترجیحاً یخچال نگهداری شـود. همچنین توصـیه می‌شـود جهت افزایش پایداری فراورده، محلول‌های تهیه شده در ظروف تیره و کدر نگهداری شده تا در برابر نور محافظت شـود. همچنین توصیه می‌شود فراورده در ظروف شیشه‌ای نگهداری شود زیرا پلاستیک‌ها از جمله پلی‌اتیلن و پلی وینیل کلراید (PVC) می‌توانند تغییر ساختار داده و نرم شده و یا اینکه توسط پلی‌اتیلن گلیکول حل شوند (۲۵).

تشکر و قدردانی

این مطـالعـه حـاصـــل از نتـایج پـایـان نامه دکترای عمومی داروســـازی بـا کـد اخلاق IR.UMSU.REC.1398.261 که در دانشکده داروسازی ارومیه ثبت و به انجام رسیده است می‌باشد.

References:

1. Thorat SS, Gupta A. Basic Concept of Stability Profile and Stress Degradation Pathway of Pharmaceutical Formulations: A Review. J Biol Chem Chron 2018;4(3): 34-42.
2. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability testing of pharmaceutical products. J Appl Pharm Sci 2012;2(3): 129-38.
3. Sengupta P, Chatterjee B, Tekade RK. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. Int J Pharm 2018;543(1-2): 328-44.
4. Carstensen JT, Rhodes CT. Drug stability, revised, and expanded: principles and practices. CRC press; 2000.
5. Baertschi SW, Alsante KM, Reed RA. Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation. CRC Press; 2016.
6. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. Clin Pediatr 2002;41(4): 225-9.
7. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. J Pediatr 2001;139(3): 428-32.
8. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39(2): 197-9.
9. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye J-P, Fiorini J-M, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(5): 625-33.
10. Silva RM, Minim LA, Coimbra JS, Rojas EEG, da Silva LHM, Minim VPR. Density, electrical conductivity, kinematic viscosity, and refractive index of binary mixtures containing poly (ethylene glycol) 4000, lithium sulfate, and water at different temperatures. J Chem Eng Data 2007;52(5): 1567-70.
11. Moreton RC. United States pharmacopeia-national formulary. J Excip Food Chem 2016;6(3): 925.
12. Dao H, Lakhani P, Police A, Kallakunta V, Ajjarapu SS, Wu K-W, et al. Microbial stability of pharmaceutical and cosmetic products. Aaps Pharmscitech 2018;19(1): 60-78.
13. Darros‐Barbosa R, Balaban MO, Teixeira AA. Temperature and concentration dependence of heat capacity of model aqueous solutions. Int J Food Prop 2003;6(2): 239-58.
14. Santos LC, Poli AL, Cavalheiro C, Neumann MG. The UV/H2O2-photodegradation of poly (ethyleneglycol) and model compounds. J Braz Chem Soc 2009;20: 1467-72.
15. Dash D, Mallika C, Mudali UK. Temperature and Concentration Dependence of Viscosity of Binary Mixtures of PEG-1000+ water. Chem Prod Process 2017;12: 339-46.
16. Cox C. Bacterial survival in suspension in polyethylene glycol solutions. Microbiology 1966;45(2): 275-81.

17. Watson G, Jones N. The biodegradation of polyethylene glycols by sewage bacteria. Water Res 1977;11(1): 95-100.
18. Phillips P, Yang Q, Schultz G. Antimicrobial efficacy of negative pressure wound therapy (NPWT) plus instillation of antimicrobial solutions against mature pseudomonas aeruginosa biofilm. Wound Rep Reg 2011;19(5): A42.
19. Raybaudi-Massilia RM, Mosqueda-Melgar J, Martin-Belloso O. Antimicrobial activity of essential oils on Salmonella enteritidis, Escherichia coli, and Listeria innocua in fruit juices. J Food Prot 2006;69(7): 1579-86.
20. Wang T, Markham A, Thomas SJ, Wang N, Huang L, Clemens M, et al. Solution Stability of Poloxamer 188 Under Stress Conditions. J Pharm Sci 2019;108(3): 1264-71.
21. Makeen HA, Pancholi SS, Ali MS, Alam MI, Alam MS, Redaie AM, et al. Shelf life study of extemporaneously prepared omeprazole oral suspension. Saudi J Health Sci 2018;7(1): 28.
22. Boscolo O, Perra F, Salvo L, Buontempo F, Lucangioli S. Formulation and Stability Study of Omeprazole Oral Liquid Suspension for Pediatric Patients. Hosp Pharm 2019;55(5): 314-22.
23. Winiarski AP ,Infeld MH, Tscherne R, Bachynsky M, Rucki R, Nagano-Mate K. Preparation and stability of extemporaneous oral liquid formulations of oseltamivir using commercially available capsules. J Am Pharm Assoc 2007;47(6): 747-755.
24. Pullagurla SR, Kumar P, Ogun O, Kumru OS, Hamidi A, Hoeksema F, et al. Modeling the long-term 2-8 °C stability profiles of a live, rotavirus vaccine candidate (RV3-BB) in various liquid formulations via extrapolations of real-time and accelerated stability data. Biologicals 2022;75: 21-8.
25. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. Libros Digitales-Pharmaceutical Press; 2009.

Original Article

EVALUATION OF PEG 4000 SOLUTION STABILITY IN DIFFERENT TEMPERATURES AND ENVIRONMENTAL CONDITIONS OVER THE TWELVE MONTHS

Azin Jahangiri[1], Milad Pashaei[2], Faranak Ghaderi[3], Mohammadreza Vardast[4]

Received: 29 November, 2021; Accepted: 24 April, 2022

Abstract

Background & Aims: Polyethylene glycol (PEG) solution is used as a laxative for the treatment of constipation in children. Due to the preparation of this solution as a compounding ingredient and solution instability as well as unavailability of the exact expiration date of compounding ingredients, it is necessary and important to investigate the stability of PEG solution.

Materials & Methods: In order to assess the stability of PEG solution, the prepared solutions were stored in various environments (ambient light and temperature, oven, refrigerator and exposed to constant light) for twelve months. Then, they were evaluated for changes in the physical appearance and odor, pH, electrical conductivity, viscosity, refractive index, and microbial contamination over twelve months.

Results: No change in color, turbidity and odor as well as no microbial growth was observed among any of the samples during the study period, which indicates no polymer precipitation and no microbial contamination. Moreover, there was almost no change in FTIR spectra of all samples over the study period. Samples stored in the refrigerator underwent significant changes in pH, refractive index and viscosity after three months, while samples stored in the oven and exposed to light underwent significant changes from the first month.

Conclusion: Considering the destructive effects of light and temperature on PEG solution stability, which can accelerate the aging process, release organic acids and reduce the pH of the solution, the prepared PEG solutions are recommended to be packaged in dark glass containers (due to incompatibility with many plastic containers), stored at a temperature below 25 ° C (preferably in the refrigerator) and finally used up to one month after product preparation.

Keywords: Polyethylene glycol solution, Stability, Viscosity, pH, Microbial contamination

Address: Nazlu Campus, Urmia University of Medical Sciences, School of pharmacy
Tel: +989147145712
Email: jahangiri.az@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 32(11): 814 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[1] Assistant Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)
[2] Student at School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran
[3] Assistant Professor of Pharmaceutical & food control, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia,Iran
[4] Assistant Professor of Medicinal chemistry, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran