

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаева Н. М. // Журн. микробиол. — 1991. — №1. — С. 72—75.
2. Лобан К. М., Лобзин Ю. В., Лукин Е. П. Риккетсиозы человека — М., СПб., 2002. — 476 с.
3. Соснина О. Ю. Разработка технологии производства антигена *Soxiella burnetii* для реакции связывания комплемента, метода флюоресцирующих антител и иммунофлюориметрического анализа: дис.... канд. биол. наук. — 1999. — 148 с.
4. Способ получения антигена возбудителя лихорадки Ку /Смелянский В. П., Напалкова Г. М., Пашанина Т. П., Корсакова И. И. // Патент № 2236867 от 27.09.2004 г.
5. Тарасевич И. В. // Клин. микробиол. и анти-микроб. химиотерапия. — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 119—129.
6. Храпова Н. П., Тихонов Н. Г., Жуков А. Н. и др. // Сб. науч. тр.: Природно-очаговые инфек-

ции в Нижнем Поволжье. — Волгоград, 2000. — С. 87—92.

7. Hendrix Z. R., Samuel J E., Mallavia Z. P. // J. Gen. microbial. — 1991. — Vol. 137. — P. 269—276.
8. Hotta A., Zhang G. Q., Andoh M., et al. // Vet. Med. Sci. — 2004. — Vol. 66, № 10. — P. 1289—1291.
9. Maurin M., Raoult D. // Clin. Microbiol. Rev. — 1999. — Vol. 12, № 4. — P. 518—553.
10. Zhang G., Kiss K., Seshardi R., Hendrix Z., et al. // Infec. and Immun. — 2004. — Vol. 72, № 2. — P. 844—852.

Контактная информация

Смелянский Владимир Петрович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией организации противоэпидемических мероприятий Волгоградского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru

УДК 615.281.014.47:547-304.2-32:547.458.8

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИЗОНИАЗИДА И РИФАМПИЦИНА С НЕКОТОРЫМИ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Л. П. Овчаренко, Е. В. Компанцева, Г. Г. Израилова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

На основании результатов исследования динамики изменения относительной вязкости водных растворов некоторых высокомолекулярных соединений в присутствии изониазида и рифампицина обоснована перспективность использования метода вискозиметрии для прогнозирования биодоступности лекарственных веществ. Показана целесообразность использования пектина, метилцеллюлозы (МЦ), натрия карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) в качестве оптимальных наполнителей для создания твердых комбинированных лекарственных препаратов «Изониазида» и «Рифампицина».

Ключевые слова: изучение взаимодействия полимеров и лекарственных веществ, изониазид, рифампицин, вискозиметрия, пролонгирование биофармацевтических свойств лекарственных веществ.

STUDY OF INTERACTION OF ISONIAZID AND RIFAMPICIN WITH SOME HIGH-MOLECULAR COMPOUNDS

L. P. Ovcharenko, E. V. Kompantseva, G. G. Izrailova

On the basis of results of research of dynamics of change of relative viscosity of water solutions of some high-molecular compounds with isoniazid and rifampicin we substantiated a possibility of using a method of viscosimetry for forecasting of bioavailability of medicinal substances. The expediency of using pectin, MS, NaKMS as optimum fillers for development of solid combined medicinal products isoniazid and rifampicin is shown.

Key words: research of interaction of polymers and medicinal substances, isoniazid, rifampicin, viscosimetry, biopharmaceutical properties of medicinal substances.

На основании результатов исследования влияния изониазида и рифампицина на вязкость растворов некоторых высокомолекулярных соединений обоснована перспективность применения вискозиметрии для изучения процессов комплексообразования полимеров и лекарственных веществ в

водных растворах. Полученные результаты представляют интерес для прогнозирования биофармацевтических свойств лекарственных веществ при создании новых лекарственных препаратов, обеспечивающих высокую биодоступность действующих веществ.

Известно, что биодоступность и токсичность лекарственных веществ (ЛВ) зависит от композиции и количества вспомогательных (ВВ), используемых в производстве лекарственных препаратов [6]. В связи с этим актуальным является изучение взаимного влияния лекарственных и вспомогательных веществ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщить результаты изучения процессов образования продуктов взаимодействия изониазида и рифампицина с наиболее часто используемыми в производстве твердых лекарственных средств высокомолекулярными соединениями (ВМС) [1]. К ним относятся поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 300000, поливиниловый спирт (ПВС) — 145000, метилцеллюлоза растворимая — 300000, натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ) — 30000, крахмал растворимый — 37000, а также пектин цитрусовый — 300000, комплексный полимерный носитель (КПН) — 570000, β -циклодекстрин (БЦД) — 1279.

В рамках настоящего исследования на примере изониазида и рифампицина показана возможность использования вискозиметрии для определения взаимодействия ВМС с низкомолекулярными ЛВ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы полимеры производства Германии (пектин цитрусовый), Венгрии (БЦД), Югославии (МЦ, NaКМЦ), России (крахмал, КПН, ПВС, ПВП). Изучено взаимное влияние ЛВ и ВМС в растворах в широком диапазоне концентраций. Для этого готовили растворы ВМС в концентрациях от 0,02 до 2,0 г/л. К 50 мл раствора полимера соответствующей концентрации прибавляли по 10 мг рифампицина или изониазида и встряхивали в течение 1 ч, затем растворы оставляли на сутки и вновь встряхивали 1 ч. С помощью вискозиметра Оствальда определяли время истечения полученных растворов и рассчитывали величину относительной вязкости (η , сП). В тех же условиях определяли также η (сП) для растворов ВМС без добавления ЛВ. Параллельно проводили девять определений по методике общей фармакопейной статьи [4]. Относительная погрешность не превышала $\pm 0,75$ %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Степень взаимодействия «ЛВ — полимер» оценивали по величине изменения относительной вязкости (η , сП) растворов ВМС в присутствии ЛВ. Приращение вязкости ($\Delta\eta$) рассчитывали по формуле:

$$\Delta\eta = \eta_1 - \eta_2,$$

где: η_1 и η_2 — относительная вязкость растворов полимеров с добавлением ЛВ и без ЛВ соответственно, в сП.

Полученные результаты приведены в табл. Установлено, что относительная вязкость растворов

БЦД, ПВП, крахмала, КПН в зависимости от концентрации увеличивается незначительно 1,001—1,002; 1,000—1,030; 1,000—1,060; 1,000—1,070 соответственно. Относительная вязкость растворов ПВС, NaКМЦ, пектина, МЦ изменяется существенно и составляет от 1,000 до 1,160; 1,000—1,460; 1,000—1,770; 1,030—1,820 соответственно.

Изменение относительной вязкости ($\Delta\eta \cdot 10^4$) растворов изониазида и рифампицина в зависимости от содержания в них полимера

Полимер	Содержание полимера, г/л						
	0,02	0,04	0,1	0,2	0,4	1,0	2,0
раствор изониазида							
Крахмал	0	0	4,1	17,2	237,5	291,4	325,5
ПВС	0	0	14,8	14,1	13,2	7,4	6,1
БЦД	97,5	129,8	161,0	238,0	441,4	758,7	0
КПН	15,9	319,6	610,4	1513,0	2397,7	3937,0	4896,3
NaКМЦ	13,6	16,8	324,5	602,9	1534,1	730,7	268,0
Пектин	294,5	296,3	297,7	886,7	777,2	299,3	181,2
МЦ	220,1	464,8	1205,2	2610,0	1760,6	911,3	831,8
раствор рифампицина							
Крахмал	0	0	1,6	292	260	240	230
ПВС	0	0	280	260	250	210	160
БЦД	386	389	472	476	146	148	149
КПН	7,9	300	390	290	270	250	230
NaКМЦ	494	495	276	254	1077	912	862
Пектин	0	0	0	33	360	392	891
МЦ	223	209	210	291	1127	4246	4278

Нами установлено, что на степень изменения величины относительной вязкости растворов ВМС в присутствии изучаемых веществ существенное влияние оказывает содержание полимера. Наблюдаемые явления, по-видимому, обусловлены образованием продуктов взаимодействия (ПВ) полимер — лекарственное вещество — вода (П-ЛВ-В). Различная кинетика изменения $\Delta\eta$ с ростом концентрации полимера в растворах может свидетельствовать об образовании различных ПВ «ЛВ — полимер». На основании литературных данных, описывающих взаимодействие химических веществ друг с другом, можно предположить, что величина $\Delta\eta$ представляет собой одну из характеристик степени взаимодействия полимера и ЛВ. Можно предположить, что существенное изменение $\Delta\eta$ свидетельствует об образовании достаточно прочных ПВ П-ЛВ-В. Показано, что изониазид наиболее активно взаимодействует с пектином, NaКМЦ, КПН, при этом наблюдается увеличение $\Delta\eta$ в диапазоне концентраций от 0,02 до 0,4 г/л, что позволяет прогнозировать влияние полимеров на скорость высвобождения изониазида из твердых лекарственных препаратов, а именно обеспечение пролонгированного высвобождения ЛВ. Показано, что изониазид наиболее существенно влияет на вязкость разбавленных растворов полимеров с концентрацией от 0,02 до 0,2 г/л. Для растворов БЦД, МЦ, крахмала и пектина $\Delta\eta$ увеличивается от 2 до 12 раз. В присутствии изониазида вязкость растворов NaКМЦ и КПН резко увеличивается в 44 и 95 раз соответственно. Отмечено, что с ростом содержания поли-

меров в растворах изониазида динамика изменения $\Delta\eta$ может быть как положительной, так и отрицательной. Так, $\Delta\eta$ для растворов крахмала, БЦД и КПН увеличивается во всем диапазоне концентраций в 28, 34, 183 раза. Соответственно $\Delta\eta$ для растворов ПВС, NaКМЦ, пектина, МЦ с концентрацией выше 0,4 г/л в присутствии изониазида уменьшается в 4, 6, 8, 11 раз соответственно. Можно предположить, что при использовании ВМС, вязкость растворов которых увеличивается в присутствии изониазида, в качестве ВВ в производстве твердых ЛП обеспечит пролонгированное высвобождение изониазида из ЛП в организме. При использовании в фармацевтическом производстве ЛП изониазида ВМС, вязкость растворов которых уменьшается в присутствии ЛВ, обеспечивается увеличение скорости поступления ЛВ в кровоток. Для растворов полимеров в присутствии рифампицина отмечалась следующая динамика изменения $\Delta\eta$. На вязкость растворов ПВС, БЦД и крахмала с концентрацией полимера до 0,1 г/л присутствие рифампицина существенного влияния не имеет. При увеличении содержания этих ВМС в растворах до 0,2 г/л $\Delta\eta$ резко увеличивается в 5, 10 и 14 раз соответственно, при дальнейшем увеличении количества ВМС в растворах $\Delta\eta$ постепенно уменьшается. Для растворов КПН $\Delta\eta$ увеличивается с ростом концентрации полимера до 0,1 г/л в 45 раз, а при последующем увеличении концентрации полимера постепенно падает. Вязкость растворов МЦ в присутствии рифампицина увеличивается во всем диапазоне концентраций в 20 раз. На вязкость растворов пектина с концентрацией до 0,2 г/л рифампицин не влияет, в дальнейшем наблюдается увеличение $\Delta\eta$ в 25 раз.

Следовательно, можно предположить, что пектин, БЦД, МЦ образуют достаточно прочные ПВ с изучаемыми ЛВ и могут обеспечивать пролонгированное действия как изониазида, так и рифампицина при использовании этих ВМС в качестве ВВ при производстве твердых лекарственных препаратов.

Основываясь на анализе литературных данных [5], можно предположить, что в растворе ВМС в присутствии изониазида и рифампицина происходит взаимодействие по типу образования водородной связи. На наш взгляд, образование водородной связи для NaКМЦ, ПВС, крахмала, БЦД будет происходить за счет наличия в структуре полимеров гидроксид- и карбокси-групп. Изучаемые вещества отличаются по своей химической природе, так, рифампицин содержит

в своем составе электронно-акцепторные гидроксильные группы со слабыми нуклеофильными свойствами кислородного атома. А изониазид включает в себя электронно-дефицитный гетероцикл пиридин и гидразиновую группу, содержащую электроотрицательные атомы азота. Следовательно, оба вещества способны к образованию слабой водородной связи [3, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в качестве ВВ, обеспечивающих пролонгированное высвобождение ЛВ в твердых дозированных лекарственных препаратах изониазида и рифампицина предлагается использовать пектин, МЦ, NaКМЦ. МЦ обеспечивает увеличение относительной вязкости растворов изучаемых субстанций в интервале содержания 0,2—0,4 г/л, поэтому данное ВМС можно использовать в качестве разрушителя, способствующего механическому разрушению таблеток в жидкой среде. Учитывая особенности строения БЦД и пектина, рекомендуется использовать их в качестве наполнителей при производстве гранул в соотношении по массе 1:1, что позволит обеспечить пролонгированное высвобождение лекарственных веществ из вновь создаваемых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А., и др. // Хим.-фармац. журн. — 2005. — № 1. — С. 22—28.
2. Кузнецов А. В. Вспомогательные вещества как фактор, определяющий процесс производства и заданные свойства таблеток / Материалы заочной международной конференции «Приоритеты фармацевтической науки и практики». — М.: изд. Российского университета дружбы народов, 2006. — С. 209—210.
3. Органическая химия / Сост. Н. Ф. Тюкавкина, А. И. Хвостов. — М.: Рус. врач, 2005.
4. ОФС 42-0038-07. Вязкость
5. Семчиков Ю. Д. Высокомолекулярные соединения. — М.: Academia, 2004. — 367 с.
6. Ушакова В. А. Обоснование состава и стандартизация лекарственного препарата: дис. ... канд. фармацевт. наук. — Пятигорск, 2007. — 140 с.

Контактная информация

Овчаренко Людмила Петровна — кандидат фармацевтических наук, докторант кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии, e-mail: nio@helios.ru