

УДК 615.45.451

ББК 52.82

Б - 86

*Бочкарева Инна Ивановна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации фармацевтического факультета Майкопского государственного технологического университета, т.: (8772)521994.*

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДИАЗОЛИНА С РАЗЛИЧНЫМИ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ МЕТОДОМ РАСТВОРИМОСТИ**

(рецензирована)

*Статья посвящена изучению взаимодействия антигистаминного препарата – диазолина с различными высокомолекулярными соединениями методом растворимости для улучшения биофармацевтических характеристик препарата.*

*Ключевые слова: диазолин, высокомолекулярные соединения,  $\beta$ -циклодекстрин), 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, метилцеллюлоза, продукты взаимодействия*

*Bochkareva Inna Ivanovna, Cand. of Pharmacy, senior lecturer of the chair of pharmacy, pharmaceutical faculty of Medical Institute of Maikop State Technological University, tel.: (8772) 521994.*

## **RESEARCH OF DIESOLINE INTERACTION WITH DIFFERENT HIGH-MOLECULAR COMPOUNDS BY METHOD OF SOLUBILITY**

*The article is dedicated to research of interrelation of antihistamine preparation – diesoline with various high-molecular joints by means of solubility for bettering biopharmaceutical features of the preparations.*

*Keywords: diesoline, high-molecular,  $\beta$ -ciclodextrin, 2-hydroxipropyl- $\beta$ -ciclodextrin, polyethilenoxide, polvinylpirrolidon, polyvinyl alcohol, methylcellulose, products of interrelation.*

За последние полвека в связи с интенсивным развитием химической, фармацевтической, биотехнологической и др. наук и производства появился большой ассортимент новых веществ, которые нашли своё применение в пищевой, парфюмерной, косметической и фармацевтической промышленности, в частности, как вспомогательные компоненты в технологии лекарственных форм и препаратов. К таким веществам можно отнести высокомолекулярные соединения (ВМС). Известно, что большинство ВМС медицинского назначения могут образовывать с лекарственными веществами продукты взаимодействия, которые представляют собой нестехиометрические соединения различной природы. Их образование позволяет улучшать биофармацевтические свойства лекарственных веществ. Как правило, это сопровождается улучшением растворимости и биологической доступности, стабилизацией процессов гидролиза, окисления, дегидратации и др., улучшением органолептических свойств, защитой слизистых оболочек от повреждений и др.[1,2,3].

Целью данного исследования явилось изучение взаимодействия антигистаминного средства – диазолина, практически нерастворимого в воде с различными ВМС, а именно с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД), 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином (2-ГПЦД), полиэтиленоксидом (ПЭО), поливинилпирролидоном (ПВП), поливиниловым спиртом (ПВС) и метилцеллюлозой (МЦ) в водных растворах и выбрать ВМС, позволяющие максимально улучшить растворимость препарата.

Для изучения взаимодействия препарата с полимерами выбран метод растворимости, который заключается в определении растворимости препаратов в растворах полимеров различных концентраций [4].

Для выполнения поставленной задачи были приготовлены серии растворов ВМС с концентрациями от 2 г/л до 10 г/л для ПВС, ПВП и МЦ; от 1,0 до 20 г/л для  $\beta$ -ЦД и ПЭО и от 1,0 до 100 г/л 2-ГПЦД. К 100 мл каждого из растворов добавляли по  $10^{-4}$  моль диазолина и встряхивали при

комнатной температуре 1 час, затем раствор оставляли на 1 сутки и вновь встряхивали 1 час, затем раствор отстаивали и в надосадочной жидкости определяли спектрофотометрически содержание диазолина на спектрофотометре СФ-46 при  $\lambda_{\max}=282$  нм,  $E_{1\text{см}}^{1\%}=278$ . В качестве растворов сравнения использовали растворы ВМС соответствующих концентраций и в соответствующих разведениях.

При анализе полученных результатов установлен различный характер взаимодействия диазолина с ВМС. Так, с ростом концентраций  $\beta$ -ЦД и 2-ГПЦД наблюдалось пропорциональное возрастание в супернатанте концентрации диазолина, причём увеличение концентрации диазолина практически останавливалось при концентрации  $\beta$ -ЦД  $(1,75-2) \cdot 10^{-2}$  М. Это может быть объяснено насыщением раствора комплексом диазолин- $\beta$ -ЦД, однако выпадения осадка при этом не наблюдалось. Согласно данным Т. Higushi и К. Connor [4] эту кривую можно отнести к типу А, подтипу  $A_N$ , что свидетельствует о наличии взаимодействия диазолина с  $\beta$ -ЦД с образованием соединений, ограниченно растворимых в воде. Кривая взаимодействия диазолина с 2-ГПЦД относится к типу А, подтипу  $A_L$ , который характеризует процессы образования только растворимых соединений. При этом увеличение растворимости для диазолина в присутствии  $\beta$ -ЦД составляет 8 раз, а в присутствии 2-ГПЦД – 115 раз.

Диазолин по иному взаимодействовал с ПВС, ПВП, ПЭО и МЦ. При незначительных концентрациях ВМС наблюдалось возрастание концентрации препарата в растворах, а затем её снижение. Эти кривые можно отнести к типу В. Наличие на кривых линейно возрастающих участков говорит о первоначальном образовании растворимых ПВ, которые затем начинают выпадать в осадок, вследствие низкой растворимости в воде, что экспериментально регистрируется как снижение концентрации диазолина в растворах. Такие кривые относятся к подтипу  $B_S$ .

По полученным результатам были рассчитаны константы образования  $K_{\text{обр}}$  этих соединений. Предварительно по углу наклона кривых растворимости оценивали кратность взаимодействия диазолина и полимеров. Если тангенс угла наклона кривой не превышал 1, то константы рассчитывали по формуле (1) на линейно восходящем участке кривой растворимости, если тангенс угла наклона кривой был больше 1, константы образования рассчитывали для соотношения диазолин : ВМС как 2 : 1, хотя оно в данном случае и является условным, по формуле (2). При этом расчёт проводили на нисходящем участке кривой растворимости. Расчётные формулы:

$$K_{\text{обр}} = \frac{S_t - S_o}{S_o \cdot (L - (S_t - S_o))} \quad (1)$$

где  $S_t$  - растворимость диазолина в водном растворе ВМС, моль/л;

$S_o$  - растворимость диазолина в воде, моль/л;

$L$  - концентрация ВМС в растворе, моль/л.

или (если  $\text{tg} \angle \alpha > 1$ ):

$$K_{\text{обр}} = \frac{S_o}{(S_{\max} - 2S_o)^2 \cdot (L_{\max} - S_o)} \quad (2)$$

где  $S_o$  – растворимость диазолина в воде, моль/л;

$S_{\max}$  – концентрация диазолина в растворе в точке  $x$  на нисходящем участке кривой, моль/л;

$L_{\max}$  – концентрация ВМС в точке  $x$  растворимости препарата, моль/л.

Константы образования продуктов взаимодействия (ПВ) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Константы образования ПВ диазолина с полимерами

| Наименование полимера         | K                 | Sx                | $\Delta X$        | $\epsilon$ |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| $\beta$ -циклодекстрин        | $8,0 \cdot 10^2$  | $0,06 \cdot 10^2$ | $0,14 \cdot 10^2$ | 1,8        |
| 2-гидроксипропил- $\beta$ -ЦД | $1,6 \cdot 10^2$  | $0,25 \cdot 10^2$ | $0,65 \cdot 10^2$ | 4,2        |
| Поливиниловый спирт           | $4,9 \cdot 10^4$  | $0,01 \cdot 10^4$ | $0,03 \cdot 10^4$ | 6,1        |
| Поливинилпирролидон           | $8,1 \cdot 10^4$  | $0,56 \cdot 10^4$ | $1,43 \cdot 10^4$ | 17,7       |
| Полиэтиленоксид               | $6,2 \cdot 10^6$  | $0,41 \cdot 10^6$ | $1,05 \cdot 10^6$ | 17,1       |
| Метилцеллюлоза                | $83,2 \cdot 10^6$ | $5,35 \cdot 10^6$ | $13,7 \cdot 10^6$ | 16,5       |

Как следует из представленных данных, наибольшие значения констант имеет диазолин с растворами ПВС, ПВП, ПЭО и МЦ, взаимодействие с которыми происходит с образованием нерастворимых комплексов. В случае взаимодействия с образованием легко растворимых комплексов значения констант намного ниже.

Повышение устойчивости ПВ диазолина с 2-ГПЦД по сравнению с  $\beta$ -ЦД можно объяснить большими размерами полости 2-ГПЦД, что позволяет большой молекуле препарата прочнее удерживаться в полости "хозяина".

Для сравнения характера взаимодействия диазолина с различными ВМС были рассчитаны концентрации молекул ВМС, участвующих в образовании ПВ. С этой целью была применена методика, описанная в [5], для расчёта концентрации эффективных связывающих центров в растворах полимеров при их взаимодействии с диазолином [5]. Расчёт проводили по формуле (3):

$$C' = \frac{C_{ПВ}}{K_{обр} \cdot C_{дз}} \quad (3)$$

где  $C'$  – концентрация молекул ВМС, вступивших в реакцию образования ПВ, моль/л;

$C_{ПВ}$  – концентрация ПВ, определяемая как  $St-S_0$ , моль/л (формула 1);

$C_{дз}$  – концентрация диазолина, свободно диффундирующего в системе, определяемая как  $S_0$ , моль/л;

$K_{обр}$  – константа образования комплекса,  $M^{-1}$ .

Полученные значения, рассчитанные для максимумов растворимости, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты расчёта концентраций ВМС, вступивших в реакцию образования ПВ

| Наименование ВМС              | $C'$ , моль/л        | $C_{ВМС}$ в максимуме растворимости диазолина, моль/л | $C'/C_{ВМС}$ |
|-------------------------------|----------------------|---|--------------|
| $\beta$ -циклодекстрин        | $1,66 \cdot 10^{-2}$ | $1,75 \cdot 10^{-2}$                                  | 1 : 1        |
| 2-гидроксипропил- $\beta$ -ЦД | $9,93 \cdot 10^{-2}$ | $4,10 \cdot 10^{-1}$                                  | 1 : 1        |
| Поливинилпирролидон           | $2,88 \cdot 10^{-4}$ | $1,58 \cdot 10^{-4}$                                  | 1 : 5        |
| Поливиниловый спирт           | $1,03 \cdot 10^{-4}$ | $1,32 \cdot 10^{-4}$                                  | 1 : 1        |
| Полиэтиленоксид               | $7,93 \cdot 10^{-8}$ | $9,90 \cdot 10^{-3}$                                  | 1 : 1200     |
| Метилцеллюлоза                | $3,17 \cdot 10^{-8}$ | $1,20 \cdot 10^{-4}$                                  | 1 : 40       |

Из данных, представленных в табл. 2 видно, что взаимодействие диазолина с  $\beta$ -ЦД, 2-ГПЦД и ПВС идёт в молярном соотношении 1 : 1, с ПВП – 1 : 5.

Проведённые исследования показали, что все изучаемые ВМС увеличивают растворимость диазолина в воде, что связано, очевидно, с образованием в водных растворах продуктов взаимодействия диазолин : ВМС. Наиболее эффективными солюбилизаторами следует считать  $\beta$ -ЦД и 2-ГПЦД, позволяющие улучшить растворимость диазолина в 8 и 115 раз соответственно.

#### Литература:

1. Изучение влияния ВМС на скорость растворения стероидов / Т.А. Акимова [и др.] // Формирование приоритетов лекарственной политики: материалы докл. рос. науч. конф. (28-29 июня 1995 г.). М., 1995. С. 47-48.
2. Максютин Н.П., Пилинчук Л.Б., Лукачина В.В. Взаимодействие кверцетина с поливинилпирролидоном // Химико-фармацевт. журн. 1992. Т. 26, № 7-8. С. 38-39.
3. Gaibr K.E. Application of thermodynamic activation parameters for the assessment of drug release from inert, heterogeneous matrices // S.t.P. Pharma. Sci. 1997. Vol. 7, № 4. P. 277-281.
4. Higuchi T., Connors K.A. Phase-solubility techniques // Adv. Anal. Chem. Instr. 1965. Vol. 4, № 5. P. 117-212.
5. Зайцева Т.Н., Романова Л.А., Лепяхин В.К. Изучение связывания соединений фенотиазинового ряда и сульфоксидов белками плазмы крови // Фармация. 1985. Т. 34, № 1. С. 58-61.