

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

(Окремий відбиток)

4

**ВИДАВНИЦТВО
„ЗДОРОВ'Я“**

1973

ПРО ВЗАЄМОДІЮ НЕІОНОГЕННИХ ТА ПРОТОНОДОНОРНИХ РЕЧОВИН

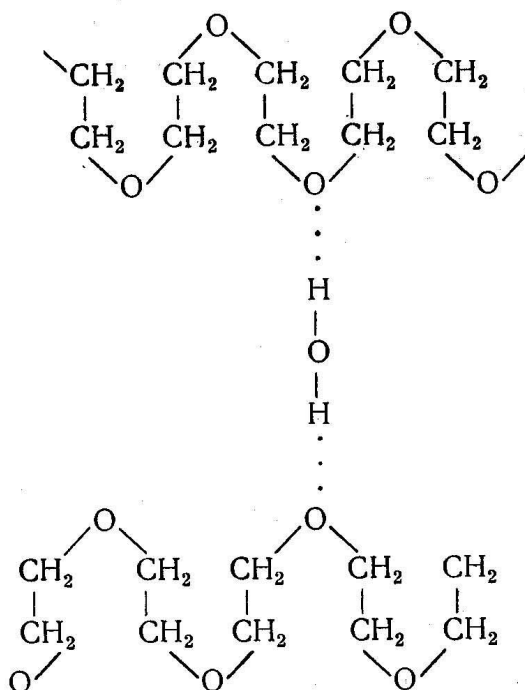
**Г. С. БАШУРА, І. М. ПЕРЦЕВ, М. К. ПИЛИПЕНКО, І. П. КОВАЛЬОВ,
Д. І. ДМИТРІЄВСЬКИЙ**

*Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут,
Харківський фармацевтичний інститут*

ПОВІДОМЛЕННЯ І

З'ясування механізму та закономірностей процесів утворення де-формації і руйнування просторових структур різних видів у розчинах високомолекулярних сполук та дисперсних систем — одна із важливі-ших проблем сучасної колоїдної хімії, що має значення для теорії і практики в області виготовлення ліків. Зокрема, великий інтерес яв-ляє вивчення структуроутворення в системах міцелоутворююча по-верхнево-активна речовина (ПАР) — вода або будь-яка лікарська ре-човина. Характер взаємодії між ними у великій мірі визначає тера-певтичну ефективність лікарської форми.

М. Х. Глузман, Г. С. Башура, Б. І. Дашевська (2—4) методами віскозиметрії, електрографії та іншими вимірюваннями показали, що деякі оксіетильовані сполуки здатні зшиватися молекулами води та іншими віддаючими протон речовинами (спиртами, фенолами, кислотами) в комплекси типу



Деякі автори (7) вказують на здатність ряду оксіетильованих похідних підвищувати в'язкість при додаванні води і при певній її концентрації твердішати з утворенням гелеподібних систем. При дослідженні в'язкості водних розчинів фенілполігліколевого ефіру ними виявлено утворення кількох максимумів в координатах концентрація води — в'язкість. У зв'язку з цим в технології виготовлення лікарських форм з використанням поліетиленгліколю та його похідних слід обережно ставитися до введення останніх до складу лікарських композицій, що мають активно діючі речовини з групами, здатними до утво-

рення водневих зв'язків. Така взаємодія може привести до утворення високоструктурованих систем і спричинити несумісність або зміну терапевтичної активності діючих інгредієнтів.

Існує думка, що поліетиленгліколи та їх похідні хімічно інертні. Проте це не зовсім так, оскільки вони здатні вступати у взаємодію з консервантами та рядом лікарських речовин, що приводить до інактивації останніх. Припускається, що поліетиленгліколи та інші НПАР утворюють з цими речовинами комплекси завдяки реакції фенольного, гідроксильного або карбоксильного водню з ефірним киснем гліколю. Така взаємодія приводить до послаблення або, навпаки, до посилення активності лікарських засобів.

У світлі цих уявлень з'ясовується несумісність фенолу з ПЕГ (8). Утворюючи з ПЕГ комплекс, фенол втрачає свої дезинфікуючі властивості. Взаємодіють з ПЕГ нафтол, резорцин, катехін, гідрохінон, пірогалол та інші протонодонорні лікарські речовини (9).

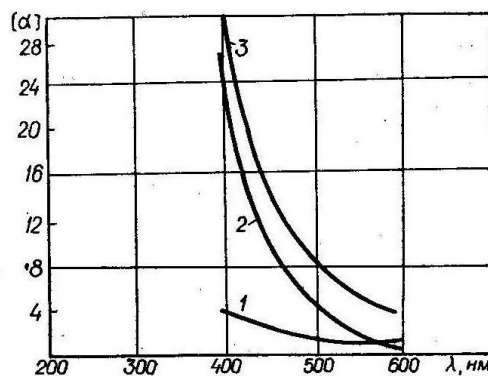
Проведені нами досліди показали, що твін 80 утворює комплекси з фенолом вже при концентрації їх в розчині 0,001 та 0,01% відповідно. Із зростанням концентрації фенолу в ПЕГ та твіні 80 в'язкість розчинів зростає і досягає максимуму в точці помутніння. Дальше підвищення концентрації приводить до осадження комплексу і зменшення в'язкості. Подібні спостереження були описані для поліетиленгліколевих ефірів нонілфенолу у присутності резорцину, пірокатехіну, гідрохінону та ін. (10).

Г. С. Башурою та В. І. Богдановою (1) експериментально показала можливість посилення антимікробної дії деяких антибіотиків за умови розчинення їх в ПЕГ. Дана робота є продовженням досліджень у цій галузі.

Для з'ясування причин, що спричиняють посилення дії левоміцетину та синтоміцину при розчиненні їх у ПЕГ, нами були вивчені ІЧ спектри цих речовин та їх розчинів у ПЕГ. Було встановлено, що ІЧ спектри левоміцетину та синтоміцину у кристалічному стані мають смуги, характерні для валентних коливань ОН, Н, СН, СО та інших груп. Спектри цих речовин значно відрізняються, що свідчить про їх відмінні кристалічні модифікації. ІЧ спектри ПЕГ, а також 2—20% розчини левоміцетину та синтоміцину в ПЕГ були одержані у вигляді тонких плівок. Спектри цих розчинів мають смуги, характерні для ОН (3430 см^{-1}), СН (2890 см^{-1}), СО (1120 см^{-1}) та інших структурних угруповань ПЕГ, а також смуги, характерні для СО (1710 см^{-1}) та ароматичного ядра (1612 см^{-1} , 1530 см^{-1} і 820 см^{-1}). Інші структурні угруповання синтоміцину маскуються більш інтенсивними смугами ПЕГ. Таким чином, ми не спостерігали змін у положенні зазначених смуг як в спектрах кристалічних левоміцетину та синтоміцину, так і їх розчинів у ПЕГ, що не дало нам відповіді на поставлене питання.

У зв'язку з цим ми вивчили спектри дисперсій оптичного обертання досліджуваних речовин та їх сумішей з ПЕГ, використовуючи для цього автоматичний спектрополяриметр марки «СПУ-Е».

Спектр дисперсій оптичного обертання (рис. 1) левоміцетину ($C = 1\%$, діоксан) характеризується плавною позитивною кривою в області $600\text{—}400\text{ нм}$, $[\alpha]_D = +0,1^\circ$, $[\alpha]_{407\text{ нм}} = +26,8^\circ$. При розчи-



Спектри дисперсій оптичного обертання:

1 — синтоміцину, 2 — левоміцетину, 3 — розчину левоміцетину в ПЕГ.

ненні левоміцетину в ПЕГ (20% розчин) у спектрі спостерігається збільшення обертання, особливо це помітно в області 600—500 нм.

Це може бути зумовлено загальмованістю обертання за зв'язком, що з'єднує два асиметричних атоми вуглеводнів, викликане утворенням водневих зв'язків між гідроксильними групами левоміцетину й атомами кисню ПЕГ. Спектр дисперсії оптичного обертання синтоміцину ($C = 1\%$, діоксан) також характеризується плавною позитивною кривою в області 600—400 нм, $[\alpha]_D = +0,9^\circ$, $[\alpha]_{407 \text{ нм}} = +2,6^\circ$, проте у порівнянні з левоміцетином кривизна кривої значно менша. Як відомо, синтоміцин являє собою рацемат, тому наявність все ж таки слабкої дисперсії зумовлена, очевидно, перевагою однієї з оптично активних форм.

Для розчинів синтоміцину в ПЕГ у спектрах не спостерігається будь-якого обертання, тобто ПЕГ сприяє внутрішньому обертанню за зв'язком, з'єднуючим два асиметричних атоми вуглеводню. Цим явищем і можна пояснити той факт, що розчини левоміцетину в ПЕГ значно ефективніші за розчини синтоміцину по відношенню до таких мікроорганізмів, як сінна паличка, стафілокок, паратифозні палички А. Підвищення ж активності синтоміцину зв'язане з його розчинністю у ПЕГ.

ВИСНОВКИ

1. Показана наявність взаємодії допоміжних неіоногенних речовин (ПЕГ), з лікарськими засобами протонодонорного характеру (левоміцетину та синтоміцину).

2. З допомогою спектрів дисперсії оптичного обертання з'ясовано явище більш сильної дії левоміцетину в порівнянні з синтоміцином при умові розчинення їх в поліетиленгліколі 400.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г. С., Богданова В. И., Авторское свид., 1966, № 194263.—
2. Глузман М. Х., Башура Г. С., Дашевская Б. И., Аптечное дело, 1963, № 5, 17.—
3. Глузман М. Х., Башура Г. С., Дашевская Б. И., Высокомолекул. соединения, 1965, 12, 2024.—
4. Глузман М. Х., Башура Г. С., Дашевская Б. И., Рефераты докл. и сообщ. IX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Секц. химии и технологии лек. веществ, М., 1965, 184.—
5. Думанский И. А., Хайленко Л. В., Коллоидн. ж., 1960, 3, 279.—
6. Думанский И. А., Хайленко Л. В., там же, 1961, 6, 684.—
7. Boehmke G., Heusch R., Fette-Seifen-Anstrichmit., 1960, 62, 2, 87.—
8. Horsch W., Pharm. Zentralhalle, 1960, 3, 99.—
9. Kabadı B. N., Hammarlund E. R., J. Pharm. Sci., 1966, 10, 1069.—
10. Moha K. H., Wolf F., Kolloid. Z. und Z. Polymere, 1969, 229, 1, 46.

Надійшла 18.X 1972 р.

ON THE INTERACTION OF NON-IONOGENIC AND PROTONODONOR SUBSTANCES

G. S. BASHURA, I. M. PERTSEV, M. K. PILIPENKO, I. P. KOVALYOV and D. I. DMITRIYEVSKY

Kharkov Research Pharmaceutical Institute,
Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The interaction was studied of medicinal agents (levomycetin and synthomycin) with non-ionogenic adjunctive substances. By means of the spectra of optic rotation dispersion it was found that levomycetin showed a stronger interaction as compared with synthomycin in conditions of their dissolving in polyethylenglycol 400.