

A povidon és különböző antibiotikumok fizikai-kémiai kölcsönhatásának vizsgálata

Dudutz Gyöngyi¹, Csépi Katalin², Téglás Réka

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Gyógyszeripar és biotechnológia Tanszék, ²Genetika Tanszék

Interacțiunile fizico-chimice ale povidonului cu diferite antibiotice

Constantele de formare ale combinațiilor rezultate în urma interacțiunii substanțelor active cu substanțele auxiliare sunt parametrii importanți în formarea medicamentelor, mai ales ale celor cu cedare controlată și cu dirijare la țintă. Povidonul excipient sintetic macromolecular este folosit în prepararea diferitelor forme de dozare. Datorită structurii sale asemănătoare cu proteine, formează combinații complexe cu partenerii de reacție. Complexarea substanței active modifică biodisponibilitatea și influențează farmacocinetica farmaconului. În lucrarea de față am urmărit interacțiunea povidonului cu antibiotice - ampicilină sodică, sulfat de streptomycină, clorhidrat de tetracilină, clorhidrat de doxiciclină - utilizând metoda potențiometrică. Raportul molar de combinare al complexilor rezultați a fost 1:1 respectiv 2:1, iar ordinul de mărime al valorilor constantelor de formare a variat între 10^3 - 10^6 , în domeniul de pH 5-9. Interacțiunile au avut loc prin intermediul legăturilor de hidrogen și forțelor van der Waals.

Cuvinte cheie: polivinilpirolidon, antibiotice de tip aminoglicozidic și tetracilinic, interacțiune fizico-chimică

Physico-chemical interactions of povidone and various antibiotics

Formation constants of combinations resulted from the interactions of active with auxiliary substances are important characteristics for the formulation of new drugs especially of those with controlled and targeted delivery. Povidone, a synthetic macromolecular excipient, is frequently used in the preparation of dosage forms. Because of its similar structure to proteins, povidone may form complex combinations with partners of reaction. Complexation of the active substance modifies the biodisponibility and the pharmacokinetics of the pharmacon. In the present study we have followed the interaction of povidone with antibiotics - ampicilline, streptomycine, tetracycline, doxycycline - by potentiometric measurements. The combining molar ratios of the resulted complexes were 1:1 and 2:1 respectively, and the magnitude of the formation constants varied between 10^3 - 10^6 , in the 5 to 9 pH interval. The interactions took place via hydrogen bonds and van der Waals forces.

Keywords: polyvinylpyrrolidone, aminoglycoside- and tetracycline-type antibiotic, physico-chemical interactions

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (2): 131-133

www.orvtudert.ro

A gyógyszerek hatóanyagainak és a gyógyszerészeti segédanyagoknak a kölcsönhatása során keletkező komplexek képződési állandói fontos paraméterek a gyógyszerformulálásban, különösen az ellenőrzött leadású és a célbajuttatott gyógyszerek esetében [1,6]. A povidon (PVP) szintetikus makromolekuláris segédanyag, amelyet gyakran használnak a gyógyszerészeti gyakorlatban a különböző gyógyszerformák (granulák, drázsék, tabletták, kapszulák, filmbevonatok, helyi hatású készítmények stb.) előállítására, valamint a hatóanyag oldékonyságának a javítására [8]. A fehérjékhez hasonló szerkezete következtében különböző reakciópartnerekkel komplex vegyületet képezhet [4,5,7].

A hatóanyag - segédanyag interakció a komplexképződés mértéke szerint módosíthatja az abszorpció, a megoszlás, a metabolizáció és a kiürülés kinetikáját. Dolgozatunkban potenciometriás módszerrel vizsgáltuk a povidon kölcsönhatását különböző antibiotikumokkal (ampicillin-nátrium, sztreptomycin-szulfát, tetraciklin-hidroklorid, doxiciklin-hidroklorid), meghatároztuk a vegyületi molarányokat és a képződési állandók értékét.

Anyag és módszer

A potenciometriás meghatározások alapja a kölcsönhatás következtében felszabaduló protonfölség mérése. A komplexképződési hajlam egyenesen arányos a felszabaduló proton mennyiségével, amelyből kiszámolható különböző pH-n a fölségben alkalmazott reakciópartner szabadon maradó részének koncentrációja, amely sem a komplexképzésben, sem más lehetséges reakcióban (pl. protonálódás) nem vesz részt, valamint ugyanazon komponens kölcsönhatásban résztvevő átlagos mólszáma.

A meghatározásokat 3-10 pH intervallumra kalibrált RADELKIS OP-240/1 universal pH-méterrel, üveg és kalomel elektróddal végeztük.

A felhasznált vegyszerek: nátrium-hidroxid (LACHEMA), sósav (Riedel-de Haën AG. 32% für Analyse), kálium-klorid (Reactiv București), povidon (K25 M=111n, Bruxelles), gyógyszerári minőségű ampicillin-nátrium, sztreptomycin-szulfát, tetraciklin-hidroklorid, doxiciklin-hidroklorid.

$1,10^{-3}$ M-os koncentrációjú 1-es faktorú nátrium-hidroxid illetve sósav oldattal titráljuk az alábbi oldatokat:

- a. oldat. PVP $1,10^{-3}$ M + KCl $1,10^{-2}$ M
- b. oldat. PVP $1,10^{-3}$ M + KCl $1,10^{-2}$ M + antibiotikum $1,10^{-4}$ M
- c. oldat. PVP $1,10^{-3}$ M + KCl $1,10^{-2}$ M + antibiotikum $2,10^{-4}$ M

Az állandó ionerősséget kálium-klorid segítségével biztosítottuk.

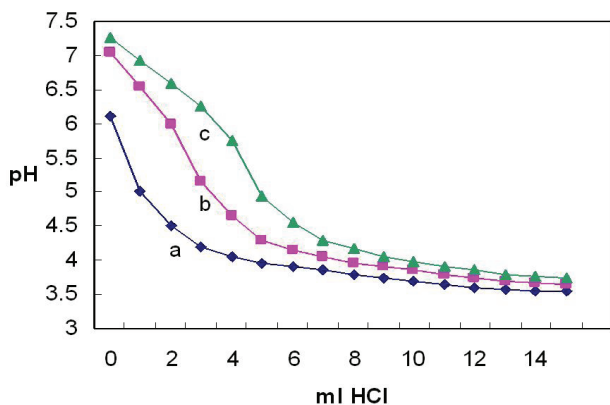
A titrálási görbék által szolgáltatott adatok birtokában kiszámoltuk a képződési görbék megszerkesztéséhez szükséges adatokat:

- a szabad PVP mólkonzentrációjának negatív logaritmusát, figyelembe véve, mint egyetlen lehetséges mellékreakciót a PVP protonálódását,
- a komplexképzésben résztvevő PVP átlagos mólszámát.

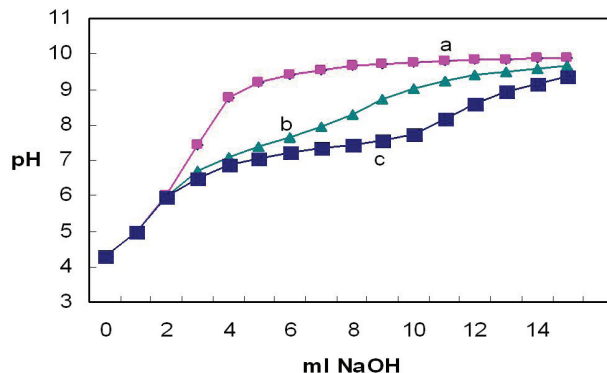
Eredmények

A pH-metriás mérések elvégzése után ábrázoltuk a titrálási görbéket (1., 2., 3., 4. ábrák).

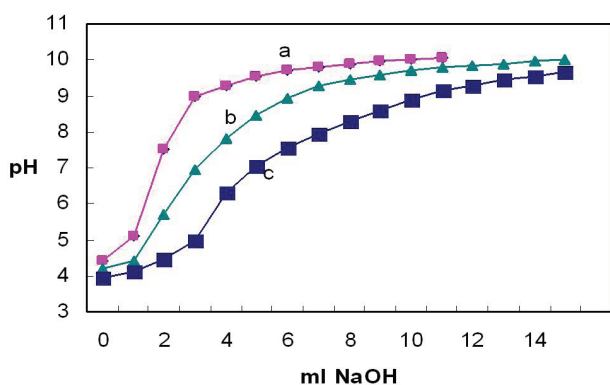
A komplexképződési reakció protonfelszabadulással jár, így a titráló oldat fölség fogyásából, a PVP-nek egy megelőző dolgozatunkban [3] meghatározott protonálódási állandója figyelembevételével, különböző pH értéken kiszámoltuk a



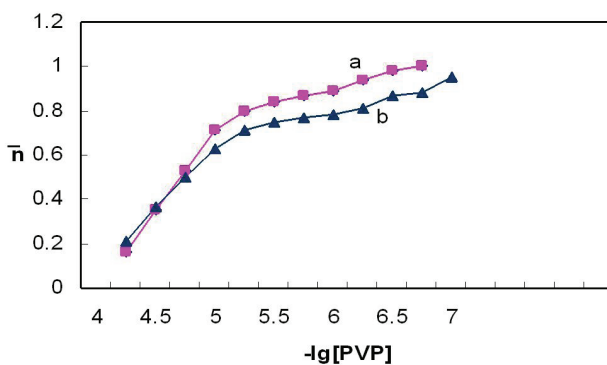
1. ábra. Az alábbi oldatok titrálási görbéi 1.10^{-3} M-os HCl oldattal ($f=1,000$) (a. PVP 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M; b. PVP 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + AmpNa 1.10^{-4} M; c. PVP 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + AmpNa 2.10^{-4} M



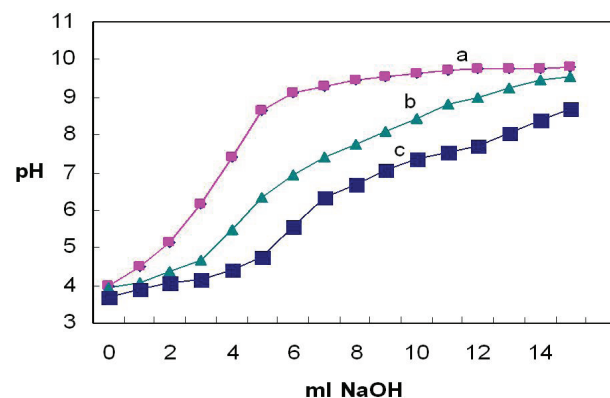
4. ábra. Az alábbi oldatok titrálási görbéi 1.10^{-3} M-os NaOH oldattal ($f=1,000$) a. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M; b. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + Sztrep 1.10^{-4} M; c. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + Sztrep 2.10^{-4} M



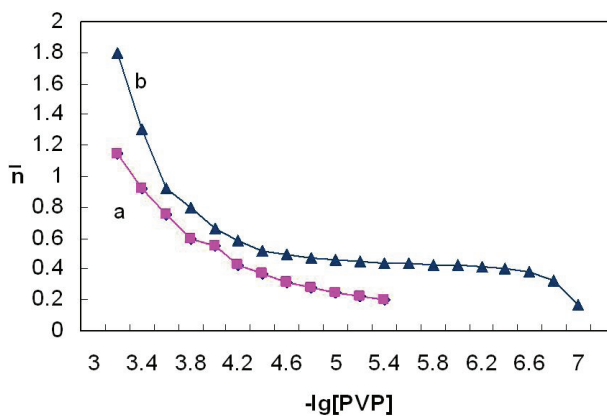
2. ábra. Az alábbi oldatok titrálási görbéi 1.10^{-3} M-os NaOH oldattal ($f=1,000$) (a. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M; b. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + DoxHCl 1.10^{-4} M; c. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + DoxHCl 2.10^{-4} M



5. ábra. PVP – Amp komplexek képződési görbéi 4 –7 pH intervallumban az alábbi arányokban elegyített oldatokból számolva: a. 10 PVP: 1 Amp; b. 5 PVP: 1 Amp

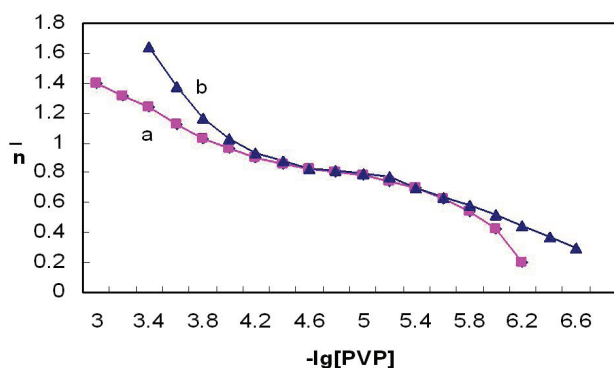


3. ábra. Az alábbi oldatok titrálási görbéi 1.10^{-3} M-os NaOH oldattal ($f=1,000$); a. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M; b. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + TetHCl 1.10^{-4} M; c. PVP 1.10^{-3} M + HCl 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + TetHCl 2.10^{-4} M



6. ábra. PVP – Dox komplexek képződési görbéi pH 4 –9,5 intervallumban az alábbi arányokban elegyített oldatokból számolva: a. 10 PVP: 1 Dox b. 5 PVP: 1 Dox

szabad PVP koncentrációjának negatív logaritmusát ($-\lg$ [PVP]), valamint a komplexben kötött ligandummok átlagos értékeit, és ezek segítségével ábrázoltuk a képződési görbéket az **5.**, **6.**, **7.** és **8. ábrán**.



7. ábra. PVP – Tetra komplexek képződési görbéi pH 4 – 9,25 intervallumban az alábbi arányokban elegyített oldatokból számolva: a. 10 PVP: 1 Tetra b. 5 PVP: 1 Tetra

A képződési állandóknak a képződési görbékből közvetlenül leolvasott logaritmikus értékeit, a kölcsönhatás pH intervallumát, a vegyületi mólarányt és a képződési állandókat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. PVP – antibiotikum komplexek képződési állandói

Komplex	pH intervallum	Képződési mólarány	lg K	K
PVP - Amp	4,00 - 7,00	1:1	4,72	5,25.104
PVP-Dox	4,00 - 8,00	1:1	4,32	2,49.104
	8,00 - 8,75	2:1	3,30	2,05.104
PVP-Tetra	4,00 - 7,00	1:1	6,83	6,78.106
	7,00 - 9,25	2:1	3,83	4,48.103
PVP-Sztrep	6,00 - 7,50	1:1	4,08	1,23.104
	7,50 - 9,25	2:1	3,60	4,02.104

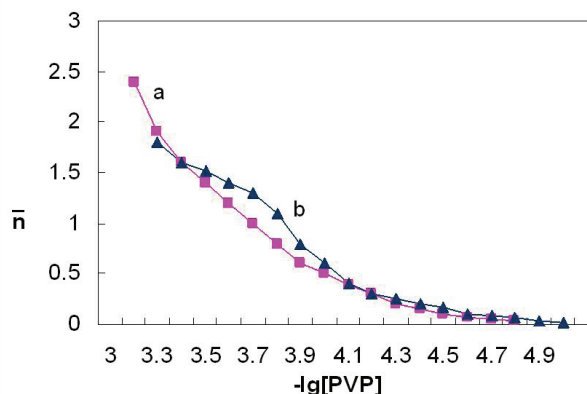
Amp = ampicillin, Dox = doxiciklin, Tetra = tetraciklin, Sztrep = sztreptomycin

Következtetések

A povidon híg vizes oldatokban 4 – 9 pH között 1:1 és 2:1 arányú komplexeket képez a vizsgált antibiotikumokkal (ampicillin, sztreptomycin, doxiciklin, tetraciklin). A komplexképzésben szerepet játszik a PVP fehérjéhez hasonló szerkezete. A fellépő kötőerők a hidrogénhid kötés és a hidrofób-hidrofób kölcsönhatások (van der Waals kötőerők).

A kölcsönhatásban résztvevő molekulák szerkezeti sajátosságainak megfelelően több pontban kialakuló kötődések következtében viszonylag stabil termékek keletkeznek. A bekapcsolódó kötőhelyek molekulán belüli helyzete és száma pH függő, ezek függvényében a komplexek vegyületi mólaránya és stabilitása különböző lehet.

A sztreptomycin, tetraciklin és doxiciklin 1:1 és 2:1



8. ábra. PVP – Sztrep komplexek képződési görbéi pH 4 – 9 intervallumban az alábbi arányokban elegyített oldatokból számolva: a. 10 PVP: 1 Sztrep b. 5 PVP: 1 Sztrep

arányú komplexeket képez, amelyekben elsősorban a hidrogénhid kötések játszanak szerepet. Kiemelkedő a PVP – tetraciklin 4-7 pH között képződő 1:1 arányú komplexének a stabilitása (a képződési állandó értéke $6,78 \cdot 10^{-6}$), ami a tetraciklin hidrogénhid kötésben résztvevő csoportjainak egyirányú térbeli orientációjával magyarázható [2].

Irodalom

- Charvalos E., Tzatzarakis M., Tsatsakis A. et al. – *Controlled release of water-soluble polymeric complexes of sorbic acid with antifungal activities*, Appl Microbiol Biotechnol. 2001 Dec; 57(5-6):770-775.
- Couto Cristina M. C. M., M. Conceição B. S. M. Montenegro e Salette Reis – *Complexação da tetraciclina, da oxitetraciclina e da clortetraciclina com o catião cobre (II)*. Estudo potenciométrico, Quím. Nova vol.23 n.4 São Paulo July/Aug. 2000.
- Dudutz Gy., Kincses Ajtay M. – *Determinarea constantei de protonare a polividonei prin diferite metode de calcul*, Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, MOGYE, 2001, 47, 1: 72-76.
- Dudutz Gy., Kincses Ajtay M., Molnár J. – *Fertőtlenítő hatású kinolinszármazékok és povidon kölcsönhatása*, EME Orvostudományi Értesítő, 2004, 77: 295-300.
- Otagiri M., Imai T., Koinuma H. et al. – *Spectroscopic study of the interaction of coumarin anticoagulant drugs with polyvinylpyrrolidone*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1989, 7-8: 929-935.
- Three-phase pharmaceutical form with constant and controlled release of amorphous active ingredient for single daily application* United States Patent 6042847 Issued on March 28, 2000.
- Tros De Illardnya M. C., Martin C., Goni M. M. et al. – *Solubilization and interaction of Sulindac with polyvinylpyrrolidone K-30 in the solid state and in aqueous solution*. Drug Development and Industrial Pharmacy 1998; 24, 3: 295-300.
- Volker B. – *Kollidon, Polyvinilpyrrolidone for the pharmaceutical industry*, Ludwigshafen, 1993, 57-62.