

TEHNOLOGIA DE OBȚINERE A UNOR SISTEME BINARE ANTITUBERCULOASE PE BAZĂ DE IZONIAZIDĂ ȘI DERIVAȚI AI β -CICLODEXTRINEI

Olga COȚOFANA, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică

Obtaining of new antituberculosis remedies is proposed to encapsulate antiTB drug into cyclodextrin molecule. In this study were obtained binary systems β -CD-isoniazid with mass ratios 1:1; 2:1, and HP- β -CD-isoniazid, 1:1. Binary systems were prepared by kneading and co-precipitation methods. Obtaining of the complexes was confirmed by IR spectroscopy. It was determined the effect of prolonged release of isoniazid from complexes by dialysis through semi-permeable membrane method.

Introducere. Tuberculoza este o maladie infecțioasă, frecventă, provocată de *Mycobacterium tuberculosis*. Cauzele principale ale persistenței bolii sunt tratamentul de lungă durată, cantitatea mare de medicamente administrate, dezvoltarea rezistenței etc. [1]. Astfel există necesitatea obținerii unor remedii antituberculoase noi, cu proprietăți mai avantajoase. Pentru aceasta se propune „încapsularea” principiului activ antituberculos în molecula ciclodextrinei.

Ciclodextrinele sunt oligozaharide ciclice de proveniență naturală, moleculele cărora sunt formate din 6-8 unități de α -D-glucopiranoză [2].

Produsele obținute posedă proprietăți mai avantajoase: activitate și stabilitate crescută, biodisponibilitate avansată, eliberarea controlată a principiilor active, toxicitate redusă [2].

Materialle și metode. *Materialle:* izoniazidă – producător „Terapia S.A.”; β -ciclodextrină (β -CD); hidroxipropil- β -ciclodextrină (HP- β -CD) – producător „Ciclobab LTD”.

Prepararea sistemelor binare prin metoda frământării (SB_f)

Au fost preparate SB_f β -CD-izoniazidă și HP- β -CD-izoniazidă în raporturi de masă 1:1 și 2:1. Amestecurile s-au frământat în mojar timp de 60 min, adăugând apă pentru menținerea aspectului de pastă. Următoarele 30 min s-a măcinat până la uscat [3].

Prepararea SB prin metoda coprecipitării

S-au preparat suspensii apă – SB_f (β -CD – izoniazidă/HP- β -CD – izoniazidă, 1:1, 2:1), care au fost agitate timp de 48 de ore la $t = (40 \pm 2)^\circ\text{C}$. Suspensia s-a decantat, iar precipitatul obținut s-a uscat la $t = 25^\circ\text{C}$ [3].

Determinarea efectului de prolongare

Efectul de prolongare a fost determinat folosind metoda dializei prin membrană semipermeabilă la $t = (40 \pm 2)^\circ\text{C}$. Esența metodei constă în difuzia izoniazidei din SB prin membrana semipermeabilă în apă, în timp ce β -CD fiind o macromoleculă nu se poate deplasa prin porii membranei dializante. Din apă s-au prelevat probe timp de 150 min la fiecare 30 min și peste 24 h. După care s-a determinat spectrofotometric concentrația izoniazidei în probe în dependență de timp. Paralel a fost efectuată proba de comparare în care SB s-a înlocuit cu izoniazida pură.

Rezultate și discuții. Pentru a confirma formarea compușilor complecși izoniazidă- CD au fost obținute și analizate spectrele în IR ale SB preparate prin frământare și coprecipitare.

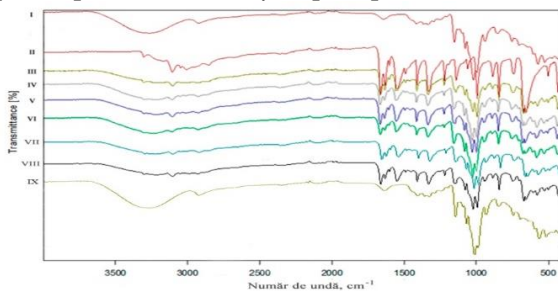


Fig. 1. Spectrele de absorbție în IR ale: I- izoniazidei, II- β -CD, III- SB_f (β -CD – izoniazidă, 1:1), IV- SB_f (β -CD – izoniazidă, 2:1), V- SB_c (β -CD – izoniazidă, 1:1), VI- SB_c (β -CD – izoniazidă, 2:1), VII- SB_f (HP- β -CD – izoniazidă, 1:1), VIII- SB_c (HP- β -CD – izoniazidă, 1:1), IX- HP- β -CD

Vibrațiile de deformare a grupei $-\text{NH}_2$ se identifică în regiunea $650\text{-}900\text{ cm}^{-1}$. În domeniul $890\text{-}955\text{ cm}^{-1}$ și $3200\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ se evidențiază vibrațiile grupei $-\text{OH}$.

De menționat este faptul că indiferent de metoda preparării și compoziția SB are loc formarea legăturilor de H intermoleculare, fapt confirmat prin apariția picurilor noi în regiunea $1024\text{-}1026\text{ cm}^{-1}$ și $3213\text{-}3218\text{ cm}^{-1}$ precum și identificarea vibrațiilor grupei $-\text{OH}$, C-O-H. Intensitatea mai sporită la $\nu=1025\text{ cm}^{-1}$ în spectrele SB ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 2:1) comparativ cu SB ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 1:1) ne permite să concludem formarea compusului complex $\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 2:1.

Schimbările apărute în spectrele SB_f ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 2:1) sunt mai evidențiate decât în cazul SB_f ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 1:1), iar în cazul SB preparate prin coprecipitare în raportul $\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 1:1. Concentrația izoniazidei în probele prelevate în timp s-a determinat spectrofotometric.

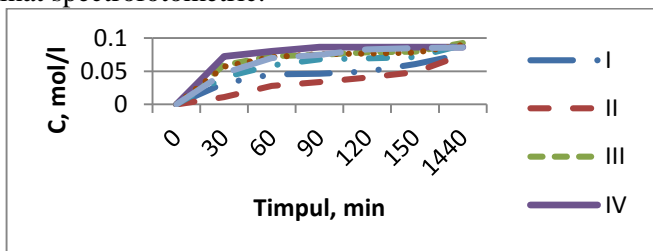


Fig. 2. Variația concentrației izoniazidei în apă în timp:
 I – SB_c ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 1:1), II – SB_f (HP- $\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 1:1), III – SB_c ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 2:1), IV – izoniazida,
 V – SB_f ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 2:1),
 VI – SB_c (HP- $\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 1:1),
 VII – SB_f ($\beta\text{-CD}$ – izoniazidă, 2:1)

Analizând graficul, se observă că izoniazida din SB traversează mai lent membrana semipermeabilă comparativ cu izoniazida pură. Cea mai mică concentrație a izoniazidei este înregistrată în SB_f (HP- $\beta\text{-CD}$ - izoniazidă, 1:1), concentrația de peste 24 h fiind practic egală cu concentrația izoniazidei pure peste 30 min.

Astfel se observă efectul de prolongare – mărirea timpului de eliberare a principiului activ din SB. Prin urmare, se poate presupune că efectul terapeutic al SB va fi prolongator.

Ca rezultat se reduc toxicitatea și efectele adverse.

Concluzii

1. Folosind metoda de frământare și coprecipitare s-au obținut sisteme binare β -CD-izoniazidă și HP- β -CD- izoniazidă în raporturile 1:1 și 2:1.

2. Studiind spectrele IR ale SB_f (β -CD- izoniazidă, 1:1), SB_f (β -CD- izoniazidă, 2:1), SB_c (β -CD- izoniazidă, 1:1), SB_c (β -CD- izoniazidă, 2:1), SB_f (HP- β -CD- izoniazidă, 1:1), SB_c (HP- β -CD- izoniazidă, 1:1) s-a stabilit că:

- indiferent de metoda preparării și compoziția SB are loc formarea compușilor complecși;

- folosind metoda frământării intensitatea interacțiunilor dintre β -CD și izoniazidă este mai pronunțată în SB_f (β -CD- izoniazidă, 2:1);

- folosind metoda coprecipitării intensitatea interacțiunilor dintre β -CD și izoniazidă este mai pronunțată în SB_c (β -CD- izoniazidă, 1:1);

- intensitatea interacțiunilor dintre HP- β -CD- și izoniazidă este mai pronunțată în sistemul binar obținut prin coprecipitare;

3. Toate SB au demonstrat efect prolongator comparativ cu izoniazida pură, însă cel mai puternic efect de prolongare s-a înregistrat în SB_f (HP- β -CD- izoniazidă, 1:1).

Referințe:

1. NASTA, M. *Tuberculoza*. Vol. 1. București: Ed. Medicală, 1957, p. 894.
2. BOLDESCU, V. Nanostructurile pe bază de ciclodextrine în tehnologia medicamentelor. In: *Revista științifică a Universității de Stat din Moldova*, 2008, nr.2 (12), p. 186-191.
3. SZEJTLI, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. In: *Chemical Review*, 1998, vol. 98, p. 1743-1753.

Recomandat

Albert IVANCIC, lector universitar