

СТАБИЛЬНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ СОЛЕЙ ОФЛОКСАЦИНА И ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2021 г. М. С. Борисенко^{а,*}, М. В. Соловский^а

^а Российская академия наук, Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, 199004 Россия

*e-mail: aarghm@hq.macro.ru

Поступила в редакцию 09.07.2020 г.

После доработки 30.09.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

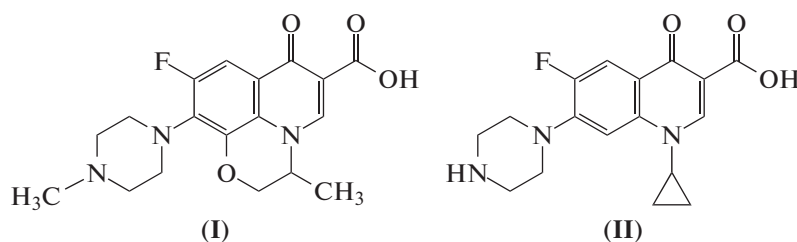
Нейтрализацией аминогрупп сополимера N-винилпирролидона с 2-аминоэтилметакрилатом офлоксацином или ципрофлоксацином получены достаточно стабильные полимерные соли, проявляющие высокую противотуберкулезную активность и характеризующиеся постепенным выделением туберкулостатика из его полимерной формы в модельной среде. Методом электропроводности определены константы диссоциации полученных полимерных солей, равные $(5.2 \pm 0.8) \times 10^{-3}$ моль/л для полимерной соли офлоксацина и $(6.2 \pm 0.5) \times 10^{-3}$ моль/л для полимерной соли ципрофлоксацина.

Ключевые слова: офлоксацин, ципрофлоксацин, N-винилпирролидон, катионный сополимер, константа диссоциации, стабильность полимерной соли

DOI: 10.31857/S0044453721060042

Противотуберкулезные препараты из группы фторхинолонов офлоксацин (I) и ципрофлокса-

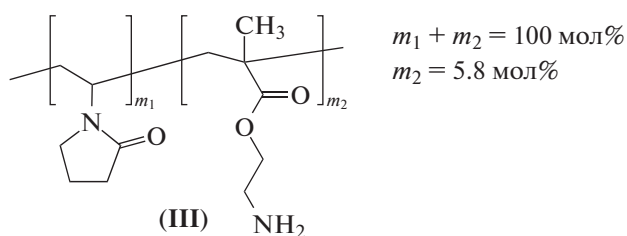
цин (II) – известные эффективные средства современной терапии туберкулеза [1]:



Одна из приоритетных задач борьбы с туберкулезом – разработка методов повышения эффективности действия существующих туберкулостатиков, в частности фторхинолонов, за счет их модификации. Разработка способов модификации ведется в разных направлениях, среди которых важнейшее место занимает модификация лекарственных веществ путем связывания их с полимером-носителем, позволяющим обеспечить постепенное пролонгированное выделение лекарственного вещества в организм.

Распространенным способом модификации лекарственных веществ полимером служит их солесобразование с синтетическими водорастворимыми биосовместимыми полиэлектролитами [2, 3]. В настоящей работе этот прием реализован для офлоксацина и ципрофлоксацина. В качестве полимераносителя фторхинолонов синтезирован нетоксич-

ный катионный сополимер N-винилпирролидона с 2-аминоэтилметакрилатом (III), содержащий 5.8 мол. % реакционноспособных первичных аминогрупп, с молекулярной массой 48000 и характеристической вязкостью $[\eta] = 0.3$ дл/г:



Эффект пролонгирования противотуберкулезной активности фторхинолонов в составе полимерных солей на основе сополимера III будет

определяться стабильностью полимерных солей в водных растворах.

Настоящая работа посвящена исследованию стабильности полимерных солей офлоксацина и ципрофлоксацина на основе сополимера III в водных растворах путем определения их констант диссоциации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез низкомолекулярных сополимеров N-винилпирролидона 2-аминоэтилметакрилатом описан в [4]. Состав сополимера III устанавливали путем потенциометрического титрования первичных аминогрупп сополимера 0.1н. раствором HCl на рН-метре НН 1210. Средневязкостную молекулярную массу этого сополимера M_{η} определяли вискозиметрическим методом, используя уравнение Марка–Куна–Хаувинка $[\eta] = 5 \times 10^{-4} M_{\eta}^{0.56}$, известное для поли-N-винилпирролидона [5]. Характеристическую вязкость $[\eta]$ измеряли в вискозиметре Уббелюде в 0.1 н. растворе ацетата натрия в воде при 25°C.

Получение полимерной соли офлоксацина: 2 г сополимера III растворяли в 20 мл воды и добавляли при перемешивании раствор 0.374 г офлоксацина в 5 мл воды; полученный раствор перемешивали 30 мин и подвергали лиофильной сушке. Получено 2.24 г (94.4%) полимерной соли, содержащей по данным спектрофотометрии 15.8 мас. % офлоксацина.

Полимерную соль ципрофлоксацина получали аналогичным образом. Содержание фторхинолона в ней составило 16.2 мас. %.

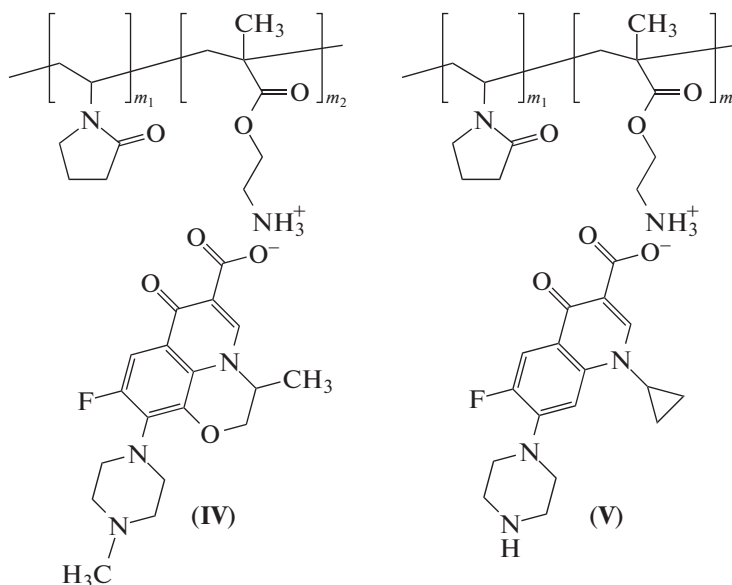
Скорость высвобождения туберкулостатика из его полимерной соли оценивали методом диализа через полупроницаемую мембрану Spectra/Por с MWCO 500. В левую ячейку установки для диализа вносили раствор полимерной соли офлоксацина определенной концентрации в буфере с рН 2.0, в правую ячейку вносили буферный раствор. Установку помещали в термостат с температурой 37°C и отмечали время начала реакции. Затем через определенные промежутки времени отбирали пробы из правой ячейки и определяли в них методом УФ-спектроскопии содержание офлоксацина, прошедшего через мембрану.

Диссоциацию полимерных солей офлоксацина и ципрофлоксацина в водных растворах исследовали путем измерения их электропроводности по методу [6]. Удельную электропроводность κ рассчитывали из результатов измерения сопротивления (R) раствора в кондуктометрической ячейке с прямоугольными платиновыми электродами площадью (S) 0.00054 м² и расстоянием между ними (l) 0.001 м по формуле $\kappa = l/2SR$ (Ом⁻¹ см⁻¹).

Противотуберкулезную активность фторхинолонов и их полимерных солей определяли методом двукратных серийных разведений, описанным в монографии [7].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Солеобразование фторхинолонов с сополимером-носителем проводили в водном растворе при соотношении 1 моль аминогрупп сополимера на 1 моль туберкулостатика. Полученные полимерные соли офлоксацина или ципрофлоксацина могут быть представлены соответственно формулами IV и V:



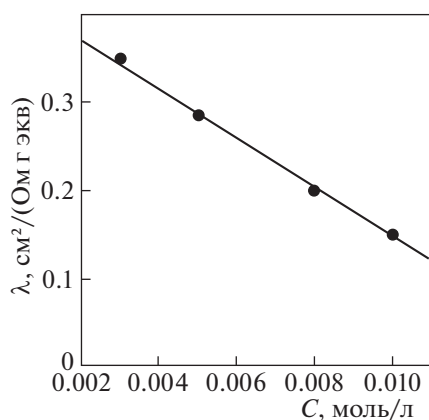


Рис. 1. Зависимость эквивалентной электропроводности λ полимерной соли офлоксацина на основе сополимера III от ее концентрации в водном растворе.

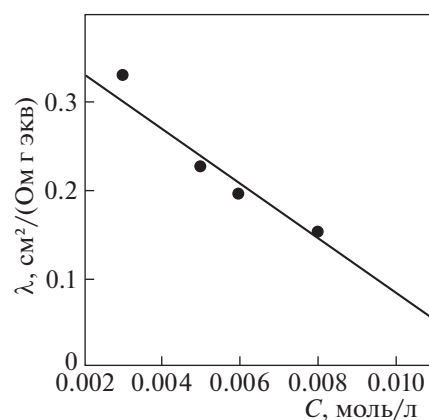


Рис. 2. Зависимость эквивалентной электропроводности λ полимерной соли ципрофлоксацина на основе сополимера III от ее концентрации в водном растворе.

В сополимере-носителе III реакционноспособные $-\text{NH}_2$ -группы отделены от основной цепи полимера мостиковой развязкой $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, что может облегчить ионное взаимодействие носителя с фторхинолоном.

Найденные значения удельной электропроводности κ позволили рассчитать значения эквивалентной электропроводности: $\lambda = \kappa \times 1000/cb$ ($\text{cm}^2/(\text{Ohm g-equiv})$), где b – количество солевых связей в мол. %. По зависимости значений λ от концентрации полимерных солей линейной аппроксимацией методом наименьших квадратов были определены величины эквивалентной электропроводности растворов солей λ_0 при бесконечном разбавлении при $c \rightarrow 0$ (рис. 1 и 2). По значениям λ и соответствующим им значениям λ_0 были рассчитаны степени диссоциации полимерных солей $\alpha = \lambda/\lambda_0$ при различных концентрациях. Это позволило вычислить константы диссоциации, соответствующие различным концентрациям полимерной соли по формуле: $K_D = \alpha^2 c / (1 - \alpha)$. Средние значения K_D для полимерных солей IV и V приведены в табл. 1. Как видно из этой таблицы, для полимерной соли офлоксацина $K_D = (5.2 \pm 0.8) \times 10^{-3}$ моль/л. Для полимерной соли ципрофлоксацина, близкого по химическому строению к офлоксацину, найдено близкое значение $K_D = (6.2 \pm 0.5) \times 10^{-3}$ моль/л. Невысокие значения K_D свидетельствуют о достаточной стабильности полученных полимерных солей в водных растворах, обусловленной тем, что ионное взаимодействие между полимером-носителем и туберкулостатиком стабилизировано гидрофобными взаимодействиями между молекулами фторхинолонов на макромолекулах сополимера III.

Достаточную стабильность полученных полимерных солей подтвердили опыты по изучению кинетики выделения офлоксацина из полимерной соли IV в модельной среде методом диализа через полупроницаемую мембрану. Поскольку для лечения туберкулеза офлоксацин применяется, в основном, перорально, в качестве модельной среды был выбран гликоколовый буфер с pH 2.0 (pH желудка). Температура опыта 37°C . Исходная концентрация офлоксацина ($C_{\text{офл}}$) в полимерной соли IV составляла 84.6 мкг/мл. Полученные результаты (табл. 2) свидетельствуют о постепенном высвобождении офлоксацина из полимерной соли в данных условиях: на 25.5% за 2 ч, на 31.5% за 8 ч, на 35.3% за 24 ч, на 57.0% за 50 ч. Такой характер выделения фторхинолона из полимерной соли IV может обеспечить пролонгирование противотуберкулезной активности офлоксацина.

В микробиологических исследованиях было установлено, как видно из табл. 1, что полимерные соли IV и V в низких концентрациях (МПК = 6.2 мкг/мл) подавляют рост микобактерий туберкулеза. По своей противотуберкулезной активности они сопоставимы с немодифицированными полимерами фторхинолонами, для которых найдено значение МПК, равное 3.1 мкг/мл.

Таблица 1. Свойства полимерных солей фторхинолонов

Соль	Фторхинолон	c , мас. %	$K_D \times 10^3$, моль/л	МПК, мкг/мл
IV	Офлоксацин	15.8	5.2 ± 0.8	6.2
V	Ципрофлоксацин	16.2	6.2 ± 0.5	6.2

Обозначения: c – содержание фторхинолона, МПК – минимальная подавляющая концентрация в отношении *Micobacterium tuberculosis* (штамм H₃₇Rv). Значение K_D определено при 23°C .

Таблица 2. Кинетика выделения офлоксацина из полимерной соли IV

τ , ч	$C'_{\text{офл}}$, мкг/мл	α , %
1	3.7	4.4
2	21.6	25.5
4	22.2	26.3
8	26.6	31.5
24	29.8	35.3
50	48.2	57.0

Обозначения: τ – время от начала опыта, $C'_{\text{офл}}$ – концентрация офлоксацина, прошедшего через мембрану, α – степень выделения офлоксацина из полимерной соли IV.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены достаточно стабильные туберкулостатически активные полимерные соли офлоксацина и ципрофлоксацина с возможной пролонгированной противотуберкулезной активностью.

Работа выполнена при поддержке грантом РНФ № 18-13-0324.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. 1206 с.
2. *Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф.* Антимикробные полимеры. СПб.: Гиппократ, 1993. 264 с.
3. *Solovskiy M.V., Tarabukina E.B., Amirova A.I. et al.* // J. Phys. Chem. 2014. V. 88. № 3. P. 428.
4. *Ананьева Е.П., Баранов С.С., Караваева А.В. и др.* // Антибиотики и химиотерапия. 2014. Т. 59. № 11–12. С. 3.
5. *Павлов Г.М., Панарин Е.Ф., Корнеева Е.В. и др.* // Высокомолекулярные соединения. 1990. Т. 32 (А). № 6. С. 1190.
6. *Театсакис А.М., Штильман М.И., Алегакис Ф. и др.* // Высокомолекулярные соединения. 1996. Т. 38 (Б). № 8. С. 1431.
7. *Навашин С.М., Фомина И.П.* Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. 495 с.