

МЕДИЦИНСКИЕ
ПОЛИМЕРЫ

УДК 541.6:615:33: 541.49:541.183/.183.7

РАСТВОРИМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЦЕФТРИАКСОНА
И ЦЕФОТАКСИМА С СОЛЕВЫМИ ФОРМАМИ СУЛЬФАТА АЦЕТАТА
ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ИХ АДСОРБЦИЯ НА УГОЛЬНЫХ СОРБЕНТАХ

© 2019 г. Т. А. Савицкая^{а,*}, Е. А. Шахно^б, Д. Д. Гриншпан^б, О. А. Ивашкевич^а

^аБелорусский государственный университет 220030 Минск, ул. Ленинградская, 14, Республика Беларусь

^бУчреждение Белорусского государственного университета

“Научно-исследовательский институт физико-химических проблем”

220030 Минск, ул. Ленинградская, 14, Республика Беларусь

* e-mail: savitskayaTA@bsu.by

Поступила в редакцию 05.12.2018 г.

После доработки 28.12.2018 г.

Принята к публикации 09.01.2019 г.

Изучено влияние природы противоиона солевых форм сульфата ацетата целлюлозы на состав, гидродинамические характеристики, поверхностную активность и размеры надмолекулярных образований водорастворимых комплексов с цефтриаксоном и цефотаксимом. Установлена взаимосвязь между положением противоиона в лиотропном ряду катионов щелочных металлов и свойствами комплексов. Показано, что количество связываемого антибиотика уменьшается в ряду $K^+ - Na^+ - Li^+$. Аналогично изменяются и размеры мицеллоподобных надмолекулярных образований в растворе и в твердой фазе (пленке, полученной из раствора). Формирование таких структур возможно вследствие гидрофобизации макромолекулярной цепи полиэлектролита. Найдено, что адсорбция полимерных комплексов цефтриаксона и цефотаксима на различных угольных сорбентах зависит от поровой структуры активированного угля и позволяет обеспечить перенос антибиотика в тонкий кишечник в неизменном виде. Это открывает возможность создания новой таблетированной лекарственной формы цефалоспориновых антибиотиков при полном сохранении их фармакологической активности.

DOI: 10.1134/S230811201903012X

ВВЕДЕНИЕ

Цефтриаксон (ЦЕФТР) и цефотаксим (ЦЕФОТ) являются полусинтетическими антибиотиками, которые по химической классификации относятся к иминоцефалоспорином, а по фармакологической – к цефалоспорином третьего поколения. Оба антибиотика отличаются активностью в отношении грамотрицательных бактерий и не инактивируются большинством β -лактамаз, продуцируемых этими бактериями. Механизм их биодействия заключается в ингибировании транспептидазы, участвующей в синтезе белковой оболочки патогенной бактерии. ЦЕФТР и ЦЕФОТ в настоящее время остаются одними из самых распространенных в клинической практике цефалоспориновых антибиотиков несмотря на существенное неудобство для лечения: отсутствие пероральной лекарственной формы [1].

Применяемый сегодня парентеральный путь приема данных антибиотиков имеет ряд существенных недостатков: необходимость наличия квалифицированного медицинского персонала

для стационарного ведения больного, риск постинъекционных осложнений, возможность анафилактического шока при введении антибиотиков из-за неконтролируемого быстрого нарастания плазменной концентрации лекарства, болезненность и психологический дискомфорт, связанный с необходимостью принятия многочисленных инъекций, особенно при длительном лечении и т.п.

Попытки перейти от инъекционной формы к таблетированной или суспензионной привели к потере лекарственной активности цефалоспоринов, так как они оказались нестабильными в кислой среде желудка [2] и практически не проникали через мембрану слизистой оболочки кишечника. Последнее обусловлено тем, что в этих физиологических условиях они присутствуют в ионизированной форме [3]. Традиционно в качестве возможного пути повышения биодоступности цефалоспориновых антибиотиков предлагается их модификация высокомолекулярными соединениями, которые выполняют роль либо кислотонерастворимой внешней оболочки (капсулы), либо комплексообразователя (для умень-

Таблица 1. Характеристики полимеров

Полимер	$\langle M_n \rangle \times 10^{-3}$	pH 1%-ного водного раствора	Содержание сульфатных групп, %	Содержание ацетатных групп, %
Na-САЦ	36	6.7 ± 0.1	32.0 ± 0.1	14.4 ± 0.1
K-САЦ	42	6.2 ± 0.1	34.1 ± 0.1	17.3 ± 0.1
Li-САЦ	45	6.0 ± 0.1	31.5 ± 0.1	19.8 ± 0.1

шения степени ионизации) [4]. Однако до сих пор для ЦЕФТР и ЦЕФОТ не был найден полимер, сохраняющий их лекарственную активность и поэтому пригодный для промышленного выпуска таблетированной или иной непарентеральной лекарственной формы.

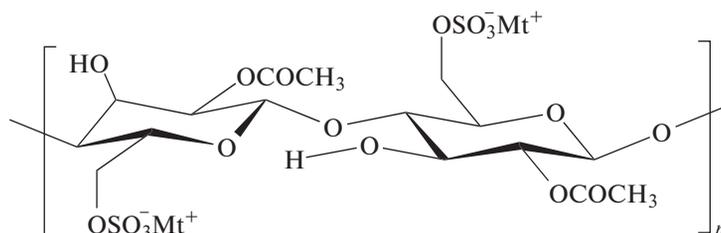
Цель настоящей работы – синтез и изучение физико-химических свойств новых полимерных комплексов ЦЕФТР и ЦЕФОТ с водорастворимым анионным полиэлектролитом – сульфатом ацетатом целлюлозы (САЦ) в форме литиевой (Li-САЦ), натриевой (Na-САЦ) и калиевой (K-САЦ) солей в растворе и после их иммобилизации на активированном угле.

В последнем случае активированный уголь мы рассматривали как носитель комплексов анти-

биотик–полимер при создании твердых лекарственных форм. Ранее нами было показано на примере *L*-аргинина [5], что такая композиция действительно не только позволяет сохранить эффективность терапевтического действия лекарственного вещества, но и повысить его.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

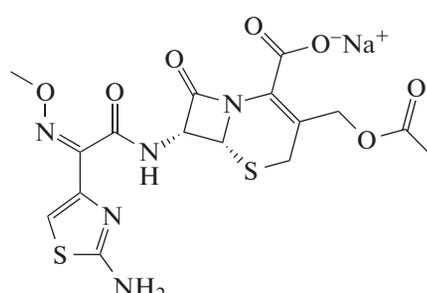
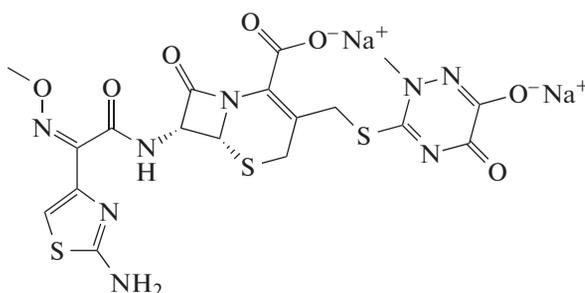
Натриевую, калиевую и литиевую соли сложного смешанного эфира целлюлозы – сульфата ацетата (поли-(1 β → 4)-(2-О-ацетил-6-сульфо-*D*-глюкопиранозы) синтезировали в соответствии с методикой [6]. Характеристики полимеров представлены в табл. 1. Ниже приведено составное повторяющееся звено САЦ



($Mt^+ - K^+, Na^+$ или Li^+).

ЦЕФТР и ЦЕФОТ использовали в форме соответственно ди- и мононатриевой соли (“Harbin

Pharmaceutica Group”, КНР) с содержанием основного вещества 99.9 и 99.8 мас. % соответственно



Полимерные комплексы лекарственных субстанций получали смешением растворов исходных компонентов в деионизованной воде (pH 5.6), водном растворе 0.1M HCl (pH 1.0) и 0.2 M фосфатном буферном растворе (pH 7.5). Суммарную концентрацию растворов варьировали от 1 до

10 мас. % при отношениях полимер : антибиотик от 1:10 до 10:1 моль-звено полимера/моль антибиотика. В качестве моль-звена САЦ рассматривали целлобиозное звено. Состав комплексов определяли методом изомольных серий Остромысленского–Жоба [7] на спектрофотометре

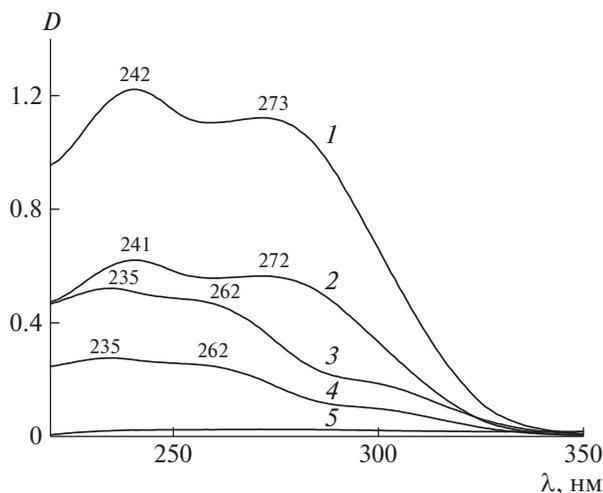


Рис. 1. УФ-спектры растворов при pH 7.5: 1 – комплекс Na-SAЦ с ЦЕФТР, 2 – ЦЕФТР, 3 – комплекс Na-SAЦ с ЦЕФОТ, 4 – ЦЕФОТ, 5 – Na-SAЦ.

UV/VIS SP8001 (“Metertech”, Тайвань). Поверхностное натяжение водных растворов антибиотиков, САЦ и их комплексов измеряли полустатическим методом отрыва кольца на приборе “Процессор-тензиометр К100 МК2” (“Krus”, Германия) и стагамометрическим методом. Удельную электропроводность λ растворов определяли на кондуктометре МАРК-603 (Общество с ограниченной ответственностью “ВЗОР”, Россия) в сверхчистой воде ($\lambda = 0.055$ мкСм/см), полученной с помощью системы “SG-Wasser Ultra Clear” (“Siemens”, Германия).

Для определения pH растворов в методе потенциометрического титрования использовали pH-метр “РерНесТ® Meter Thermo Orion 310” (“ThermoScientific”, США). Калибровку проводили по буферным растворам с pH 7.01 и 4.01.

Характеристическую вязкость растворов индивидуальных полимеров и комплексов находили с помощью вискозиметра Уббелюде ($d = 0.54$ мм) в 0.2 моль/дм³ солевых растворах, соответственно LiCl, NaCl и KCl (для подавления эффекта полиэлектролитного набухания).

Размер частиц в растворах солевых форм САЦ и их комплексов с антибиотиками определяли с помощью метода лазерной дифракции на приборе “Zetasizer Nano ZS” (“Malvern”, Великобритания) при 298 К. Концентрация полимера составляла 3.0 и 4.0 г/100 см³ в случае К-САЦ, 0.6 и 2.5 г/100 см³ для Na-SAЦ, 0.6 и 2.5 г/100 см³ для Li-SAЦ.

Размер частиц в водных растворах Na-SAЦ и его комплекса с ЦЕФТР оценивали также методом анализа траектории движения наночастиц на мультипараметрическом анализаторе наночастиц “Nanosight LM0” (“Nanosight Ltd”, Великобрита-

ния) в конфигурации HS-BF (высокочувствительная видеокамера “Andor Luca”, полупроводниковый лазер с длиной волны 405 нм и мощностью 45 мВт).

Морфологию поверхности пленок, полученных из растворов путем испарения воды, исследовали методом сканирующей электронной микроскопии на СЭМ LEO 1420 (“Carl Zeiss”, Германия) при увеличениях от 500 до 20000.

ИК-фурье-спектры в режиме МНПВО (на кристалле селенида цинка с фиксированным углом падения 45°) регистрировали на спектрометре “Nicolet IS10 FT-IR” (“ThermoScientific”, США) при 40-кратном сканировании и разрешении 2 см⁻¹ при температуре окружающей среды.

В качестве носителя для иммобилизации полимерных комплексов цефалоспоринов использовали активированные угли АУТ-МИ (Открытое акционерное общество “СветлогорскХимволокно”, Беларусь); ОУ-А (“Сорбент”, Россия); ТН-90G (“Silicarbon”, Германия). Адсорбцию антибиотиков и их полимерных комплексов с Na-SAЦ на активированных углях оценивали методом переменных концентраций в статических условиях при 298 К. Для обработки результатов использовали уравнения Фрейндлиха и Ленгмюра. Таблетки получали на лабораторной установке тритурационным методом. Размеры частиц дисперсий, образуемых таблетками в дистиллированной воде, изучали методом лазерной дифракции на приборе “Mastersizer 3000” (“Malvern”, Великобритания), снабженном блоком для мокрого диспергирования с объемом измерительного сосуда 120 см³ при скорости вращения мешалки 1500 об/мин.

Кинетику выделения лекарственной субстанции и устойчивость новой лекарственной формы ЦЕФТР в модельных средах оценивали методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе “LC-20 Prominence” с диодно-матричным детектором SPD-M20A (“Shimadzu”, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основу молекул цефалоспориновых антибиотиков составляет цефем-группа, которая определяет их антимикробную активность и представляет собой соединенные бета-лактамный и дигидротиазинный циклы. В водной среде при различных значениях pH ЦЕФТР и ЦЕФОТ взаимодействуют со всеми исследованными солевыми формами САЦ с образованием новых растворимых продуктов. При исследованных значениях pH в УФ-спектрах ЦЕФТР и ЦЕФОТ в присутствии Na-SAЦ сохраняются присущие им полосы поглощения. Однако по сравнению со спектрами индивидуальных антибиотиков они характеризуются большей интенсивностью, т.е. имеет

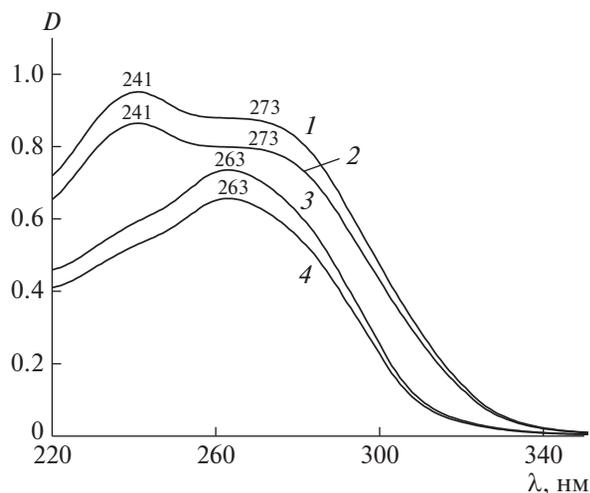


Рис. 2. УФ-спектры водных растворов: 1 – комплекс Na-SAЦ с ЦЕФТР (pH 5.6), 2 – ЦЕФТР (pH 5.6), 3 – комплекс Na-SAЦ с ЦЕФТР (pH 1.2), 4 – ЦЕФТР (pH 1.2).

место гиперхромный эффект, что указывает на взаимодействие антибиотика с полимером, поскольку сам полимер в этой области не поглощает (рис. 1, кривая 5) [8], а антибиотик, связанный в комплекс, поглощает в УФ-области значительно сильнее.

Изменение УФ-спектра комплекса в средах с различным pH соответствует изменению спектра самого антибиотика. Так, в кислой среде (рис. 2, кривые 3, 4) в спектрах ЦЕФТР и его комплекса с Na-SAЦ присутствует только один пик при 263 нм, который, по литературным данным, соответствует поглощению протонированной аминотиазольной группы [9]. Действительно, согласно определенным в работе [10] константам ионных равновесий при pH 1.2 ЦЕФТР существует преимущественно в катионной форме $H_3\text{ЦЕФТР}^+$, протонированная аминотиазольная группа которой способна электростатически взаимодействовать с сульфогруппами Na-SAЦ с образованием полимерной соли антибиотика. На их взаимодействие указывает также увеличение интенсивности полос в спектре антибиотика, включенного в комплекс. В нейтральной и щелочной средах (рис. 1 и 2, кривые 1, 2) в спектрах проявляются поглощения двух групп – аминотиазольной и анионного фрагмента 7-аминодизацетоксицефалоспороановой (ЦЕФТР) и 7-аминоцефалоспороановой (ЦЕФОТ) кислот, что указывает на существование антибиотиков при этих значениях pH в цвиттерионной форме $H_3\text{ЦЕФТР}^\pm$.

Данные рис. 3 позволяют заключить, что карбоксильные группы антибиотика во взаимодействии с полимером не участвуют, поскольку ход кривых титрования NaOH практически сов-

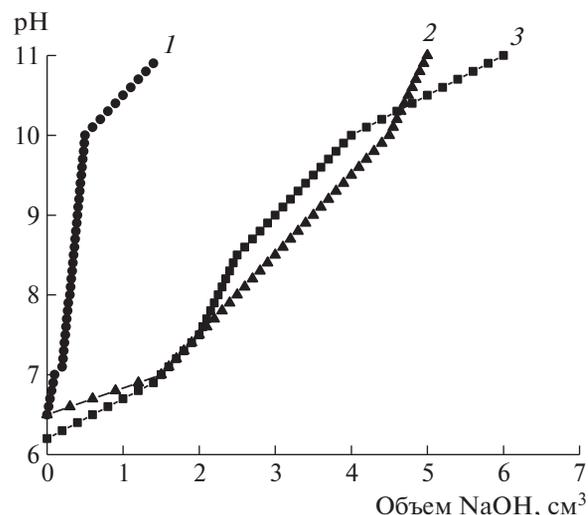


Рис. 3. Кривые потенциметрического титрования 0.1 М раствором NaOH при 298 К водных растворов: 1 – Na-SAЦ, 2 – комплекс ЦЕФТР с Na-SAЦ, 3 – ЦЕФТР.

падает для индивидуального и соединенного с полимером антибиотика (кривые 2, 3). В то же время сульфатные группы, принадлежащие SAЦ, не проявляются на кривой потенциметрического титрования комплекса, что указывает на их преимущественное участие во взаимодействии с антибиотиком (кривые 1 и 2).

Участие сульфатной группы полимера в образовании комплекса полимер–антибиотик четко подтверждается данными ИК-фурье-спектроскопии. В спектрах комплексов наблюдается смещение полосы ее асимметричных валентных колебаний относительно положения полос в спектрах индивидуальных полимеров. Так, в спектре комплекса Li-SAЦ с ЦЕФТР имеет место сдвиг $1205 \rightarrow 1217 \text{ см}^{-1}$, с ЦЕФОТ – $1205 \rightarrow 1225 \text{ см}^{-1}$. Для комплекса Na-SAЦ с ЦЕФТР смещение составляет $1219 \rightarrow 1228 \text{ см}^{-1}$ и $1219 \rightarrow 1241 \text{ см}^{-1}$ в случае комплекса с ЦЕФОТ. Для комплексов K-SAЦ с ЦЕФОТ также зафиксировано смещение $1220 \rightarrow 1225 \text{ см}^{-1}$. Наблюдающиеся bathochromic сдвиги вызваны заменой катиона щелочного металла на катион антибиотика. Для всех солевых форм электростатическое взаимодействие дополняется образованием водородных связей с участием гидроксильных групп полимера и амидной группы $O=\text{CNH}$ –антибиотика, что иллюстрируют изменения в спектре комплекса Na-SAЦ с ЦЕФТР в области $3100\text{--}3600 \text{ см}^{-1}$ по сравнению со спектрами индивидуальных компонентов (рис. 4).

Электростатический характер взаимодействия компонентов проявляется в уменьшении электропроводности растворов, как полимера, так и антибиотика при их смешении в определенных

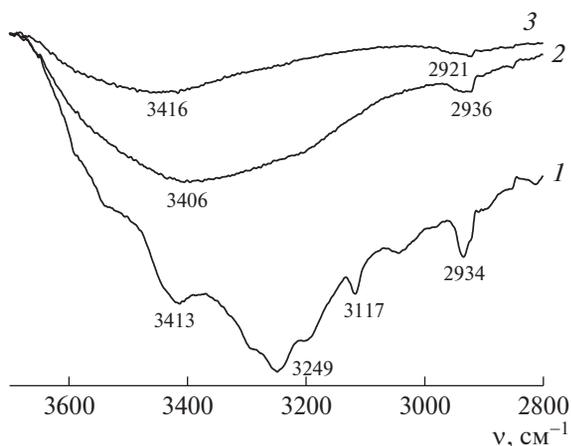


Рис. 4. ИК-фурье-спектры пленок: 1 – ЦЕФТР, 2 – комплекс ЦЕФТР с Na-САЦ, 3 – Na-САЦ.

пропорциях (рис. 5). При этом для комплекса характерна минимальная электропроводность. Молярное отношение Na-САЦ:ЦЕФТР, составило 2.1 : 1. Более низкие экспериментальные значения электропроводности по сравнению с рассчитанными путем сложения парциальных величин, свидетельствуют о нейтрализации заряда молекул компонентов в результате их взаимодействия.

Найденное по данным электропроводности соотношение компонентов в комплексе Na-САЦ с ЦЕФТР практически совпало с определенным по методу Остромысленского–Жоба (рис. 6, кривая 1). Аналогичный состав (2.0 : 1.0 моль-звено/моль) был установлен и для комплекса Na-САЦ с ЦЕФОТ (рис. 6, кривая 2). Для остальных солевых форм целлюлозного полиэлектролита состав комплексов соответствует молярным отношениям Li-САЦ : ЦЕФТР = 2.5 : 1.0; K-САЦ : ЦЕФТР = 1.5 : 1.0; Li-САЦ : ЦЕФОТ = 2.5 : 1.0; K-САЦ : ЦЕФОТ = 1.5 : 1.0 моль-звено/моль. Нестехиометричность составов свидетельствует о наличии не вовлеченных в процесс комплексообразования высокогидрофильных групп $-\text{OSO}_3^-$, присутствие которых обуславливает заряд свободных от антибиотика участков цепи полиэлектролита и, как следствие, водорастворимость полученных комплексов [11].

Состав комплексов, установленный этим методом, подтвержден результатами вискозиметрического исследования. Оказалось, что зависимость характеристической вязкости водных растворов комплексов от молярного отношения антибиотик : полимер выходит на плато при молярном отношении, соответствующем составу комплекса (рис. 7) [12].

Для объяснения различия в составе комплексов, образованных солевыми формами целлюлозного полиэлектролита, следует принять во вни-

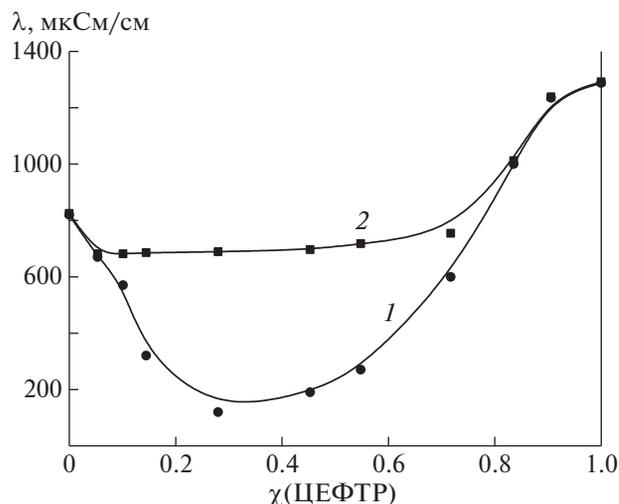


Рис. 5. Удельная электропроводность λ водных растворов Na-САЦ : ЦЕФТР при различном молярном отношении компонентов.: 1 и 2 – экспериментальная и рассчитанная зависимости соответственно.

мание предложенную в работе [13] модель, где гидродинамический объем, занимаемый макромолекулой полиэлектролита, в соответствии с представлением о двойном электрическом слое условно разделен на объем, занимаемый собственно макромолекулой и прочно связанной с ней частью противоионов, и на внешний объем, в котором присутствуют только противоионы, участвующие в тепловом движении и образующие диффузный слой.

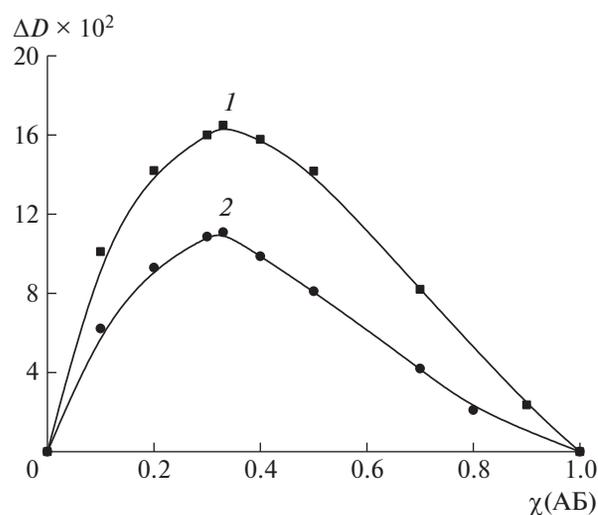


Рис. 6. Кривые Остромысленского–Жоба для определения молярного состава комплексов Na-САЦ с ЦЕФТР (1) и Na-САЦ с ЦЕФОТ (2).

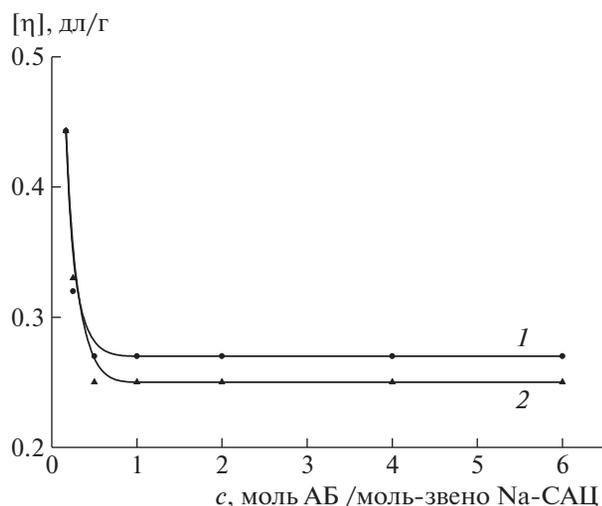


Рис. 7. Зависимость характеристической вязкости растворов комплексов от количества антибиотика c в расчете на моль-звено Na-САЦ в 0.2 М NaCl при 298 К. 1 – ЦЕФТР, 2 – ЦЕФОТ.

Чем слабее связаны противоионы с функциональными группами полимера, тем их больше переходит во внешний объем и тем больше некомпенсированный заряд макромолекулярной цепи. Соответственно лиотропному ряду ионов щелочных металлов, в котором с ростом радиуса иона должна уменьшаться степень его гидратации, наибольший эффективный заряд цепи, а, значит, и наибольшие размеры макромолекулярного

Таблица 2. Влияние природы противоиона на гидродинамические характеристики и параметр термодинамической жесткости солевых форм макромолекул САЦ и их комплексов с цефалоспорином

Противоион	$[\eta]$, 100 см ³ /г	k_H	$c_{кр}$, г/100 см ³	$[\eta]k_Hc_{кр}$	A , Å
Li⁺	0.70	0.26	1.72	0.31	214
ЦЕФТР	0.65	0.24	1.32	0.21	280
ЦЕФОТ	0.64	0.24	1.32	0.20	251
Na⁺	0.44	0.66	1.70	0.49	267
ЦЕФТР	0.32	0.48	1.64	0.25	284
ЦЕФОТ	0.30	0.45	1.64	0.22	252
K⁺	0.62	0.52	3.12	1.01	191
ЦЕФТР	0.55	0.46	2.81	0.71	208
ЦЕФОТ	0.53	0.44	2.81	0.66	187

клубка должна иметь литиевая соль САЦ, поскольку ион Li⁺ гидратирован в наибольшей степени и слабее взаимодействует с сульфатными группами, определяющими плотность заряда цепи макромолекулы САЦ. Это подтверждают приведенные в табл. 2 значения характеристической вязкости, которые пропорциональны размерам цепи полимера и уменьшаются от литиевой к натриевой соли. Значения $c_{кр}$, отвечающие концентрации начала перекрывания полимерных клубков в объеме раствора, также закономерно растут. Как следует из данных табл. 2, по влиянию на эти характеристики ионы калия и натрия должны быть переставлены в ряду, соответствующем увеличению их размера. Перестановка ионов калия и натрия обусловлена в данном случае особым типом гидратации ионов калия (отрицательная гидратация) [14, 15].

Представленные в табл. 2 гидродинамические характеристики полимерных солей исследованных цефалоспориновых антибиотиков такие, как константа Хаггинса k_H , концентрация кроссовера $c_{кр}$ и величина сегмента Куна A не демонстрируют зависимости от природы противоиона, характерной для лиотропного ряда. Единственным критерием, позволяющим учесть это влияние, оказалось произведение трех величин $[\eta] k_H c_{кр}$, которое было предложено нами ранее [6] как учитывающее все основные типы взаимодействий в системах полимер–полимер, полимер–растворитель, полимер–антибиотик и степень заполнения единицы объема раствора макромолекулами полимера.

С увеличением заряда цепи производного целлюлозы должно уменьшаться количество связанных с ней молекул антибиотика; последние в той области значений pH, для которой был определен состав комплексов, присутствуют в цвитер-ионной форме [10]. Наличие одноименных зарядов на полимерной цепи и в молекуле антибиотика затрудняет его диффузию в объем макромолекулярного клубка для образования солевых связей в фиксированных точках макромолекулы за счет взаимодействия сульфатных групп САЦ и протонированной аминотиазольной группы антибиотика. Действительно, на целлобиозное звено Li-САЦ приходится 0.4 моля антибиотика, а на звено K-САЦ – 0.6 моля.

Электростатическое взаимодействие с молекулами цефалоспоринов придает гидрофобность отдельным участкам макромолекул целлюлозного полиэлектролита, на что указывают результаты оценки поверхностного натяжения их водных растворов. Как видно на рис. 8, комплексы обоих антибиотиков обладают поверхностной активностью ($6.11 \frac{H/M^{-1}}{кмоль/М^3}$ для Na-САЦ : ЦЕФТР и

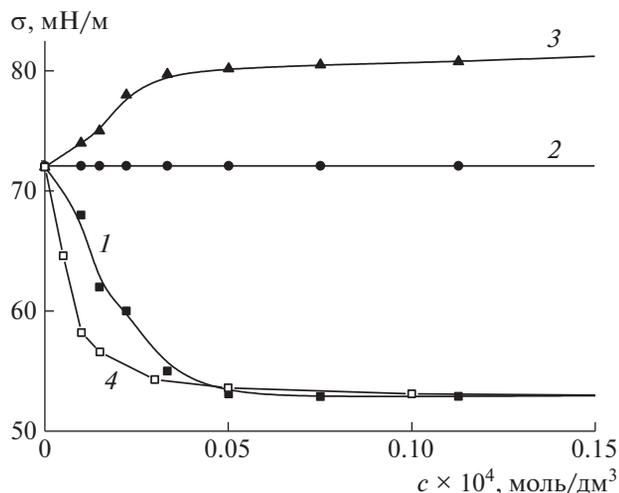


Рис. 8. Изотермы поверхностного натяжения водных растворов при 298 К: 1 – комплекс ЦЕФТР с Na-САЦ; 2 – ЦЕФТР, ЦЕФОТ; 3 – Na-САЦ; 4 – комплекс ЦЕФОТ с Na-САЦ.

12.9 $\frac{\text{Н/м}^{-1}}{\text{кмоль/м}^3}$ для Na-САЦ : ЦЕФОТ), тогда как

полимер поверхностно-инактивен, а антибиотики поверхностно-индифферентны. При этом, как следует из табл. 3, химическая индивидуальность противоиона слабо влияет на величину поверхностного натяжения. Различные солевые формы САЦ практически одинаково повышают поверх-

Таблица 3. Значения поверхностного натяжения водных растворов солевых форм САЦ и их комплексов с цефалоспоридами при различных концентрациях полимера при 298 К

Солевые формы САЦ и их комплексы с АБ	σ (мН/м) при концентрации, моль/дм ³		
	0.01 × 10 ⁻⁴	0.03 × 10 ⁻⁴	0.25 × 10 ⁻⁴
Na-САЦ	75.1	79	81.8
K-САЦ	73.2	79.1	81.8
Li-САЦ	74.9	78.3	82.4
Na-САЦ : ЦЕФТР	62.3	55.4	53.0
K-САЦ : ЦЕФТР	62.1	54.6	54.0
Li-САЦ : ЦЕФТР	59.5	52	51.5
Na-САЦ : ЦЕФОТ	58.2	54.3	52.7
K-САЦ : ЦЕФОТ	61.2	55.4	52.0
Li-САЦ : ЦЕФОТ	62.5	58	52.2

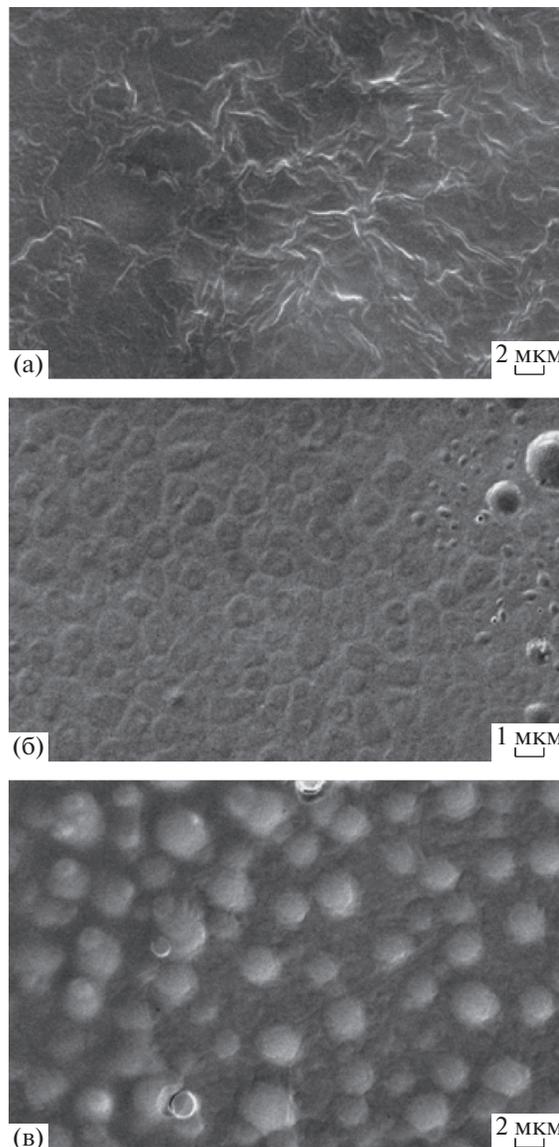


Рис. 9. СЭМ образцов пленок, полученных из водных растворов с концентрацией ниже $c_{кр}$. а – Li-САЦ, б – Na-САЦ, в – K-САЦ.

ностное натяжение на границе вода – воздух (рис. 8, кривая 3; табл. 3), а их комплексы с антибиотиками снижают его (рис. 8, кривые 1, 4; табл. 3).

В то же время природа противоиона существенно влияет на характер надмолекулярных образований, формирующихся в растворах солевых форм САЦ и их комплексов. Агрегаты макромолекул полиэлектролитов в литературе обозначают как кластеры или домены [16]. На рис. 9 видно, что при переходе от литиевой к калиевой соли имеет место переход от фибриллярной к глобулярной структурам.

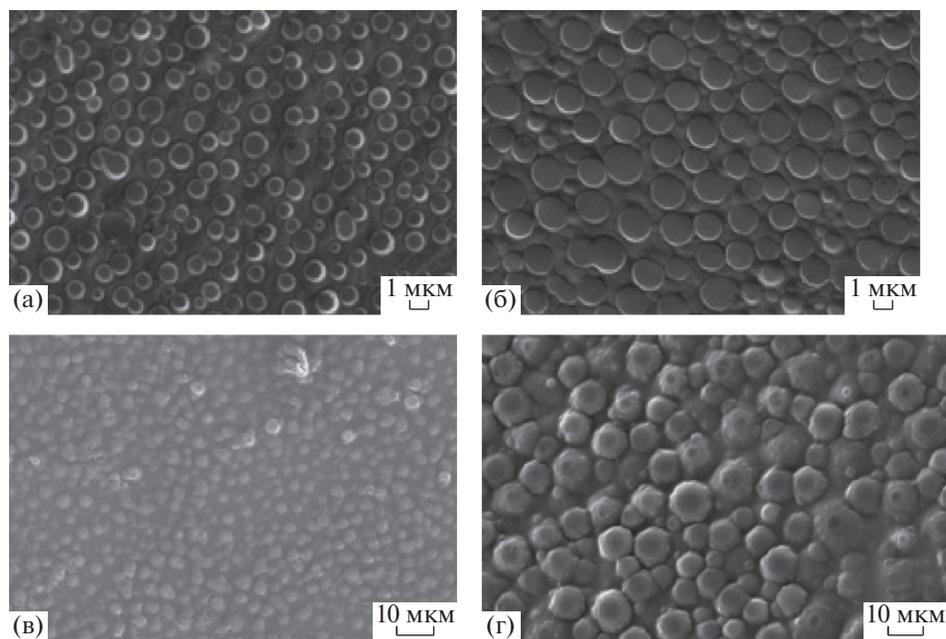
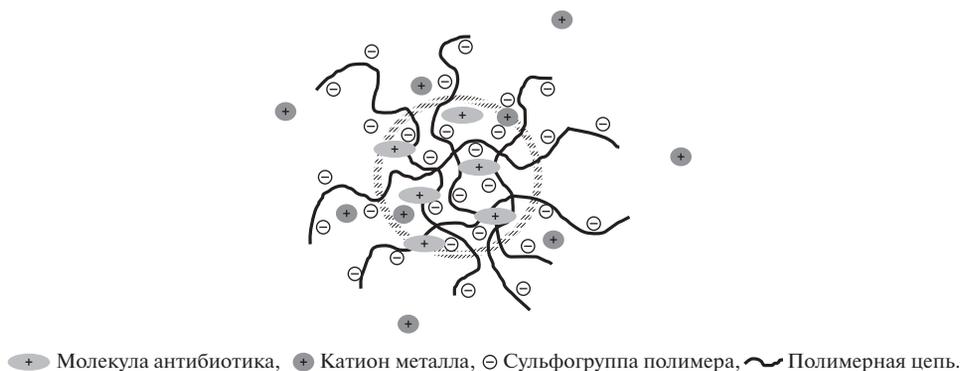


Рис. 10. СЭМ образцов пленок комплексов Na-САЦ–ЦЕФТР (а, б) и Li-САЦ–ЦЕФТР (в, г), полученных из водного раствора с концентрацией ниже (а, в) и выше (б, г) $c_{кр}$.

Сферическая форма надмолекулярных структур в пленках комплексов полиэлектролита с обоими антибиотиками позволяет предположить, что в растворенном состоянии эти комплексы имеют вид мицеллоподобных агрегатов с гидрофобным ядром, образованным фрагментами полиэлектролитных цепей, в которых часть функциональных групп САЦ электростатически

связана с ионизованными молекулами антибиотиков, а гидрофильная корона состоит из участков цепей со свободными сульфатными группами. Ниже показана возможная схема мицеллоподобных образований в растворах комплексов цефалоспориновых антибиотиков с солевыми формами САЦ.



Увеличение концентрации полимера выше критической приводит к росту мицелл и формированию непосредственных контактов между ними (рис. 10). При этом размеры надмолекулярных образований больше в случае комплекса антибиотика с Li-САЦ по сравнению с его комплексом с K-САЦ (рис. 11).

Действительно, как следует из рис. 12–14, средний размер рассеивающих частиц в растворах солевых форм САЦ и их комплексов с антибиотиками, определенный с помощью метода лазерной дифракции, уменьшается в ряду противоионов $Li^+ - K^+ - Na^+$ как для самих полимеров, так и для их комплексов с обоими антибиотиками. Размер

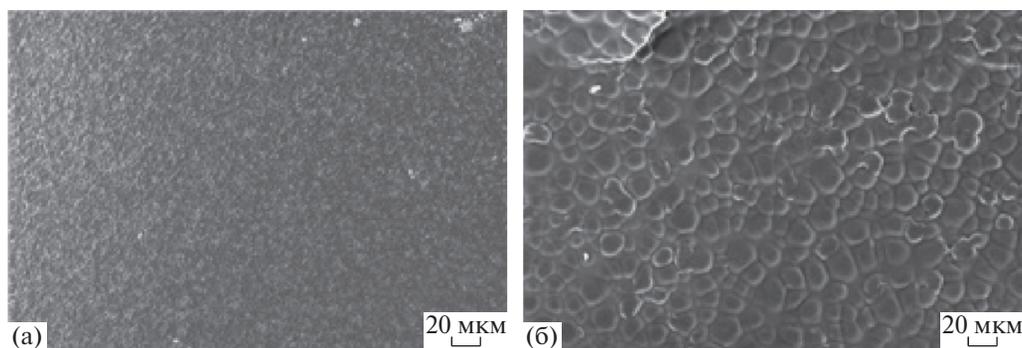


Рис. 11. СЭМ образцов пленок комплексов К-САЦ–ЦЕФОТ (а) и Li-САЦ–ЦЕФОТ (б), полученных из водных растворов с концентрацией выше $c_{кр}$.

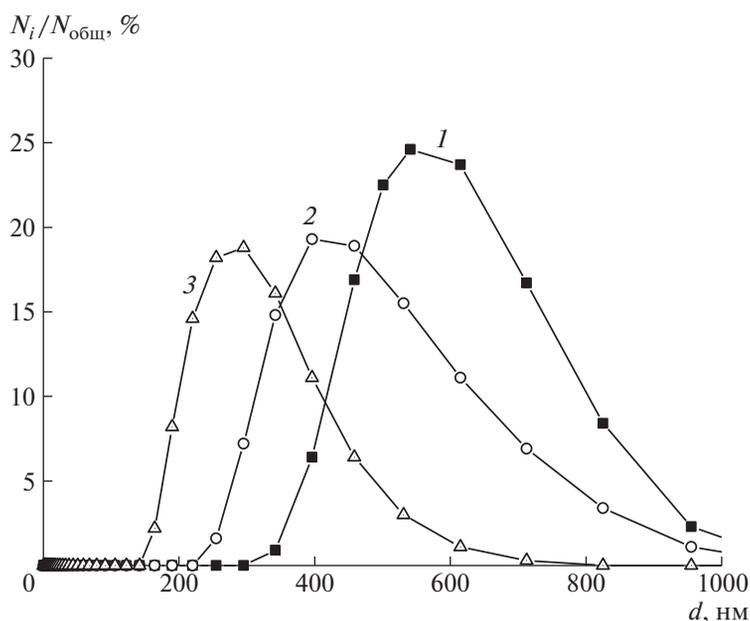


Рис. 12. Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам в водных растворах Li-САЦ (1), К-САЦ (2), Na-САЦ (3) с концентрацией меньше $c_{кр}$, полученные методом лазерной дифракции.

частиц в растворах комплексов меньше, чем в растворах полимеров при концентрациях как больше, так и меньше $c_{кр}$.

Нами было установлено, что по мере разбавления от 4 до 0.01 г/100 см³ размер частиц уменьшается в растворах индивидуальных полимеров и их комплексов с антибиотиками. Для наименьшей из исследованных концентраций, равной 0.01 г/100 см³, диаметр D_{50} (размер, который имеют 50% частиц), определенный методом анализа траектории движения наночастиц, составил соответственно 140 нм (коэффициент полидисперсности 1.04) для Na-САЦ и 117 нм (коэффициент полидисперсности 1.38) для Na-САЦ-ЦЕФТР (рис. 15).

Для иммобилизации комплексов с целью получения пероральной лекарственной формы исследованных антибиотиков был выбран не растворимый в воде носитель – активированный уголь. В табл. 4 и 5 представлены результаты математической обработки полученных изотерм адсорбции на различных активированных углях с помощью уравнений Ленгмюра и Фрейндлиха. Значения величин адсорбции антибиотиков на всех углях в случае их полимерных комплексов несколько выше, чем индивидуальных антибиотиков за счет дополнительного вклада в адсорбцию полимера, которая составляет 0.07 г/г для Na-САЦ на АУТ-МИ.

В ряду активированных углей ОУ-А-ТН-90G–АУТ-МИ величина удельной гиббсовской

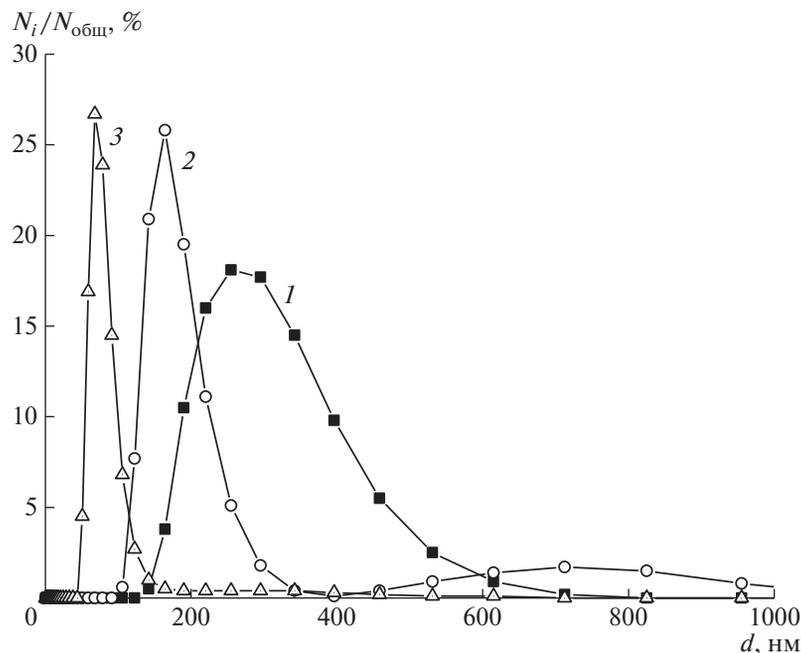


Рис. 13. Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам в водных растворах комплексов Li-SAЦ (1), K-SAЦ (2), Na-SAЦ (3) с ЦЕФТР при концентрации меньше $c_{кр}$, полученные методом лазерной дифракции.

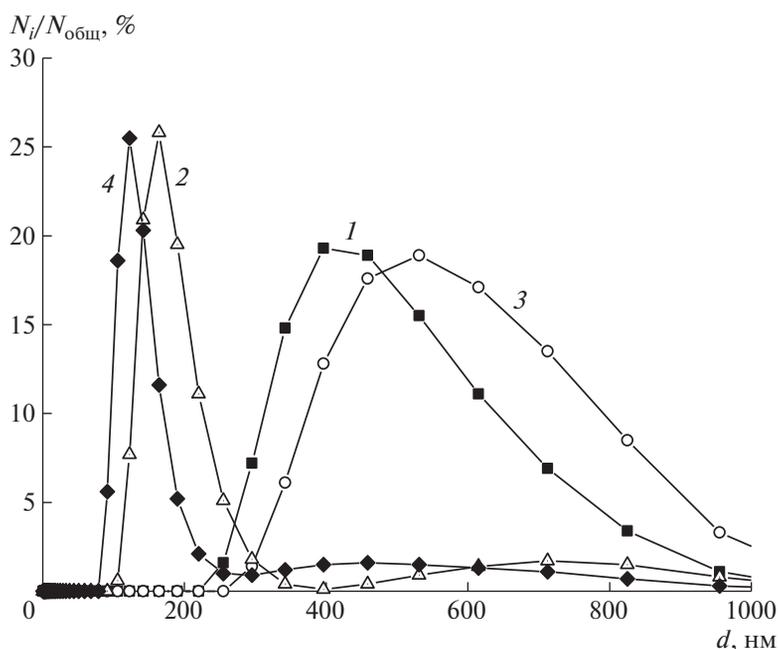


Рис. 14. Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам в водных растворах K-SAЦ (1), K-SAЦ-ЦЕФТР (2) с концентрациями меньше $c_{кр}$ и K-SAЦ (3), K-SAЦ-ЦЕФТР (4) с концентрацией выше $c_{кр}$, полученные методом лазерной дифракции.

адсорбции уменьшается, что может быть связано с сокращением в этом ряду суммарного объема мезопор, соответственно 0.31, 0.25 и 0.18 $\text{см}^3/\text{г}$ [17], поскольку размер молекул ЦЕФОТ и ЦЕФТР равен 1.4–2.0 нм, что соизмеримо с раз-

мерами мезопор (2–50 нм по классификации ИЮПАК). В то же время константа уравнения Ленгмюра, которая характеризует отношение констант адсорбции и десорбции, является наибольшей для угля ТН-90G, для которого харак-

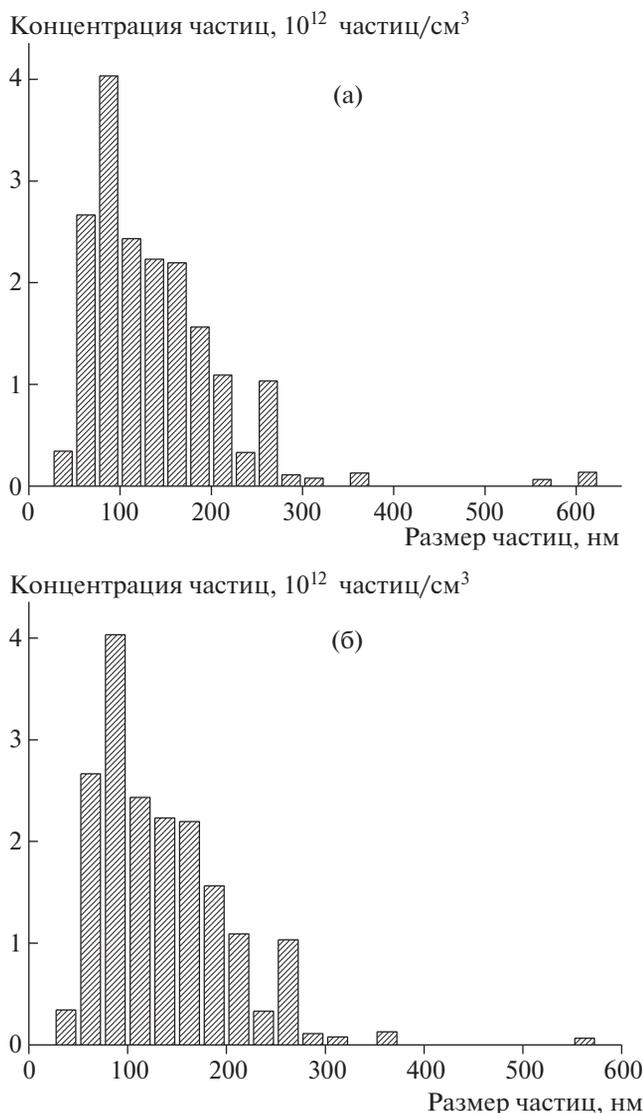


Рис. 15. Гистограммы распределения частиц по размерам в водных растворах Na-SAЦ (а) и Na-SAЦ-CEFTP (б), полученные методом анализа траектории наночастиц.

терна и наибольшая суммарная площадь удельной поверхности мезо- и макропор: 370 м²/г для ТН-90G, 290 м²/г для ОУ-А и 180 м²/г для АУТ-МИ. Для ТН-90G наибольшие значения имеет и стандартная энергия Гиббса адсорбции, а также константа адсорбционного равновесия (табл. 5).

Иммобилизация антибиотиков и их полимерных комплексов на активированных углях приводит к изменению распределения по размерам частиц угольных суспензий в воде. Из рис. 16 следует, что к увеличению содержания в суспензии более мелких частиц приводит адсорбция и полимера, и его комплексов с антибиотиком, причем в

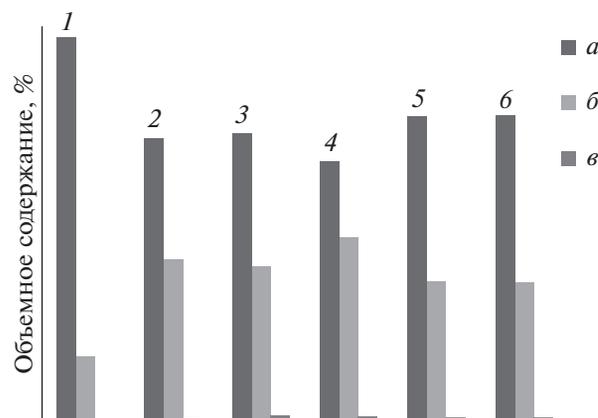


Рис. 16. Распределение частиц по размерам: 1 – ОУ-А, 2 – ОУ-А+ Na-SAЦ; 3 – ОУ-А+комплекс Na-SAЦ-CEFTP; 4 – ОУ-А+комплекс Na-SAЦ-CEFOТ; 5 – ОУ-А+CEFTP; 6 – ОУ-А+CEFOТ. Размер частиц 0.1–1.0 (а), 1–10 (б) и 10–1000 (в).

последнем случае достигается наибольшее содержание частиц субмикронного размера. В то же время практически аналогичный эффект оказывают и индивидуальные антибиотики, адсорбция которых на поверхности угольных частиц способствует дезагрегированию последних. При разработке таблетированной лекарственной формы этих антибиотиков данное свойство должно обеспечить хорошую распадаемость таблеток в водной среде и более высокую эффективность их терапевтического действия.

Для моделирования релиза АБ из таблетированной лекарственной формы в организме человека методом ВЭЖХ была проведена оценка концентрации выделившегося количества CEFTP после пребывания таблетки в кислой среде (0.1 M HCl) с последующим ее перемещением в буфер с pH 7.5, что соответствует пути, который таблетка проходит в желудочно-кишечном тракте. При этом было установлено, что в кислой среде (желудок) выделяется всего 22.3 мас. % антибиотика, а затем основное содержание антибиотика (67 мас. %) высвобождается уже при pH 7.5 (кишечник). При этом, как следует из вида хроматограмм, лекарственная субстанция выделяется в эти среды в неизменном виде, как и в случае инъекционного введения АБ [12] (рис. 17).

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что комплексообразование и иммобилизация на угле позволяют доставить основную часть антибиотика (83 мас. %) в желудочно-кишечный тракт в неизменном виде.

О сохранении антибактериальной активности таблетированной лекарственной формы CEFTP свидетельствуют и проведенные *in vitro* испыта-

Таблица 4. Результаты математической обработки изотерм адсорбции АБ и комплексов на угольных адсорбентах при 298 К с использованием уравнения Ленгмюра

Адсорбат	Угольный адсорбент	R^2	K_L , дм ³ /г	Γ_∞ , г/г
ЦЕФТР	ОУ-А	0.9969	22.4 ± 0.5	0.19 ± 0.01
	ТН-90G	0.9952	58.3 ± 5.6	0.09 ± 0.01
	АУТ-МИ	0.9876	27.6 ± 1.8	0.07 ± 0.01
ЦЕФТР-Na-САЦ	ОУ-А	0.9950	20.5 ± 0.3	0.21 ± 0.01
	ТН-90G	0.9880	59.3 ± 7.2	0.11 ± 0.01
	АУТ-МИ	0.9853	24.2 ± 1.7	0.08 ± 0.01
ЦЕФОТ	ОУ-А	0.9933	18.8 ± 0.7	0.18 ± 0.01
	ТН-90G	0.9912	75.2 ± 5.2	0.09 ± 0.01
	АУТ-МИ	0.9985	22.3 ± 0.4	0.09 ± 0.01
ЦЕФОТ- Na-САЦ	ОУ-А	0.9945	23.1 ± 0.8	0.23 ± 0.01
	ТН-90G	0.9906	63.9 ± 7.1	0.11 ± 0.01
	АУТ-МИ	0.9958	30.1 ± 0.9	0.06 ± 0.01

ния методом серийных разведений в бульоне. Тестирование проводили в щелочной среде, имитирующей среду кишечника. Было установлено, что новая комбинированная лекарственная форма на основе ЦЕФТР, Na-САЦ и ОУ-А активна в отно-

шении музейных культур *E. Coli*, *Proteus Mirabilis*, *S. Augus*, являющихся возбудителями основных бактериальных инфекций. Таблетированная лекарственная форма (1 таблетка) массой 0.22 г, в которой содержится 0.075 г ЦЕФТР, оказалась

Таблица 5. Термодинамические характеристики адсорбции антибиотиков на угольных адсорбентах при 298 К

Активированный уголь	Адсорбат	K_{ads}	ΔG_{ads}^0 , кДж/моль
ОУ-А	ЦЕФТР	2.48 ± 0.19	-2.25 ± 0.18
	ЦЕФТР-Na-САЦ	2.68 ± 0.09	-2.44 ± 0.08
	ЦЕФОТ	2.68 ± 0.10	-2.44 ± 0.09
	ЦЕФОТ-Na-САЦ	2.81 ± 0.29	-2.56 ± 0.25
ТН-90G	ЦЕФТР	2.78 ± 0.07	-2.53 ± 0.06
	ЦЕФТР-Na-САЦ	3.89 ± 0.29	-3.37 ± 0.18
	ЦЕФОТ	6.59 ± 0.01	-4.67 ± 0.01
	ЦЕФОТ-Na-САЦ	6.87 ± 0.05	-4.78 ± 0.02
АУТ-МИ	ЦЕФТР	1.11 ± 0.08	-0.25 ± 0.02
	ЦЕФТР-Na-САЦ	1.18 ± 0.01	-0.42 ± 0.02
	ЦЕФОТ	2.79 ± 0.46	-2.54 ± 0.38
	ЦЕФОТ-Na-САЦ	1.94 ± 0.28	-1.65 ± 0.33

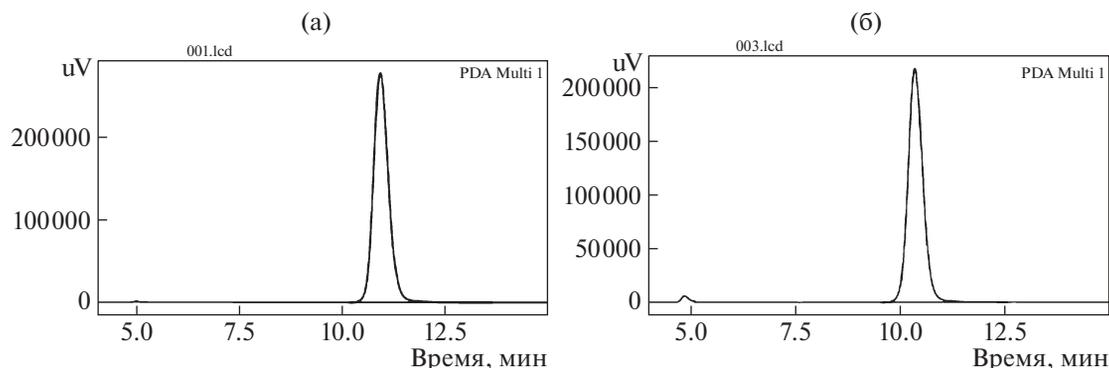


Рис. 17. Хроматограммы инъекционной субстанции ЦЕФТР (а) и фильтрата суспензии таблеток ОУ-А–Na-САЦ–ЦЕФТР (б) в среде буфера с рН 7.5.

более активной и действовала эквивалентно инъекционной форме, в которой содержится на 0.025 г больше антибиотика (0.1 г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что антибиотики цефалоспоринового ряда третьего поколения ЦЕФТР и ЦЕФОТ взаимодействуют в водной среде с литиевой, натриевой и калиевой формами САЦ с образованием полностью водорастворимых комплексов нестехиометрического состава, в которых на целлюбиозное звено, приходится 0.4, 0.5 и 0.6 моля антибиотика соответственно. Увеличение содержания антибиотика в комплексе отвечает уменьшению плотности заряда цепи целлюбиозного полиэлектролита в результате уменьшения гидратированности конденсируемого на ней противоиона. Имобилизацией комплексов на активированных углях получена новая активная пероральная форма антибиотиков, которую можно рекомендовать для доклинических и клинических испытаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balant L., Dayer P., Auckenthaler R. // Clin. Pharmacokinet. 1985. V. 10. № 2. P. 101.
2. DeBrouse D.L. Pat. 11938638 USA. 2007.
3. Choi S., Lee J. Pat. 6248360B1 USA. 2000.
4. Patel N., Lalwani D., Gollmer S., Injeti E., Sari Y., Nesamony J. // Prog. Biomater. 2016. V. 5. № 2. P. 117.
5. Shakhno E.A., Savitskaya T.A., Grinshpan D.D., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. // Pharm. Chem. J. 2018. V. 51. № 11. P. 970.
6. Grinshpan D.D., Savitskaya T.A., Tsygankova N.G., Makarevich S.E., Tretsiakova S.M., Nevar T.N. // Int. J. Polym. Sci. 2010. Art. ID 831658.
7. Костромина Л.А., Скумок В.Н., Скорик Н.А. Химия координационных соединений. М.: Химия, 1990.
8. Аввакумова Н.И., Бударина Н.А., Дивгун С.М., Заикин А.Е., Кузнецов Е.В., Куренков В.Ф. Практикум по химии и физике полимеров / Под ред. В.Ф. Куренкова. М.: Химия, 1990.
9. Fabre H., Eddine N.H., Berge M.D. // J. Pharm. Sci. 1985. V. 74. № 1. P. 85.
10. Alekseev V.G., Vorob'ev N.V., Yakubovich Yu. Ya. // Russ. J. of Phys. Chem. 2006. V. 80. № 9. P. 1615.
11. Kabanov V.A., Zezin A.B. // Russ. Chem. Rev. 1982. V. 52. № 9. P. 833.
12. Савицкая Т.А., Шахно Е.А., Фираго Е.С., Гриншпан Д.Д., Ивашкевич О.А. // Докл. НАН Беларуси. 2017. Т. 61. № 3. С. 58.
13. Krotova M.K., Vasilevskaya V.V., Leclercq L., Bousta M., Vert M., Khokhlov A.R. // Macromolecules. 2009. V. 42. № 19. P. 7495.
14. Нефедов В.Г., Атапин А.Г., Головкин Д.А. // Вост.-Европ. журн. перед. техн. 2017. Т. 78. № 6. С. 17.
15. Бутырская Е.В., Шапошник В.А., Бутырский А.М. // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. Т. 2. С. 25.
16. Zhang Y., Douglas J.F., Ermi B.D., Amis E.J. // J. Chem. Phys. 2001. V. 114. № 7. P. 3299.
17. Савицкая Т.А., Невар Т.Н., Цыганкова Н.Г., Кривова М.Г., Резников И.В., Шахно Е.А., Везенцев А.И., Гриншпан Д.Д. // Свиридовские чтения: Сб. ст. 2015. Вып. 10. С. 132.