

МОДИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВЫХ И АМИНОГЛИКОЗИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ХИТИНА

Е. А. Шахно, Т. А. Савицкая

ВВЕДЕНИЕ

Целью настоящей работы явилось исследование коллоидно-химических свойств парентеральных антибиотиков широкого спектра действия, модифицированных водорастворимыми производными целлюлозы и хитина для повышения кислотостойкости антибиотиков [1].

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве парентеральных антибиотиков были выбраны цефалоспориновые антибиотики – цефтриаксон (ЦЕФТР) и цефотаксим (ЦЕФОТ), а также аминогликозидные антибиотики – канамицин (КНМЦ) и амикацин (АМКЦ), которые также являются противотуберкулезными препаратами II ряда.

Как полимеры-модификаторы были использованы: сульфат ацетат целлюлозы в форме натриевой соли (Na-САЦ) со средневязкостной молекулярной массой 30 кДа; рН 1 % водного раствора 5,5; содержанием сульфатных и ацетатных групп 30,0 и 15,5 % соответственно и сульфат ацетат хитина в форме натриевой соли (Na-САХ) со средневязкостной молекулярной массой 20 кДа; рН 1 % водного раствора 6,0; содержанием сульфатных и ацетатных групп 38,4 и 3,3 % соответственно.

Выбор полимеров был обусловлен наличием у них сульфатных групп, способных электростатически взаимодействовать с аминогруппами антибиотиков.

Комплексы антибиотик-полимер получали смешением растворов антибиотика и полимера с концентрациями $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л при молярном отношении антибиотик: полимер от 8:1 до 1:8. Для установления состава комплексов антибиотик-полимер использовали методы Остромысленского-Жоба и турбидиметрический метод коллоидного титрования. УФ-спектры растворов записывали на спектрофотометре Metertech SP8001 UV/Visible при $\lambda=200 \div 400$ нм, $\Delta\lambda=1$ нм. Турбидиметрическое титрование проводили на фотоэлектроколориметре КФК-3-01 при длине волны 540 нм. ИК-спектры пленок регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 при 46-кратном сканировании. Поверхностное натяжение растворов определяли с использованием прибора «Процессор-

тензиометр K100 МК2» фирмы «Krus» (Германия) в автоматическом режиме с точностью $\pm 0,3$ мН/м.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии сульфатированных полисахаридов с антибиотиком аминогликозидного ряда в водных растворах образуется осадок белого цвета, в то время как при взаимодействии с антибиотиками цефалоспоринового ряда раствор остается прозрачным. Выпадение осадка однозначно указывает на взаимодействие антибиотик-полимер, в результате которого, за счет электростатического взаимодействия функциональных групп образуются гидрофобные комплексы Na-САЦ:КНМЦ, Na-САХ:КНМЦ, Na-САЦ:АМКЦ, Na-САХ:АМКЦ. Гидрофобный характер водорастворимых комплексов и, как следствие, появление у них поверхностной активности иллюстрируют данные рис. 1.

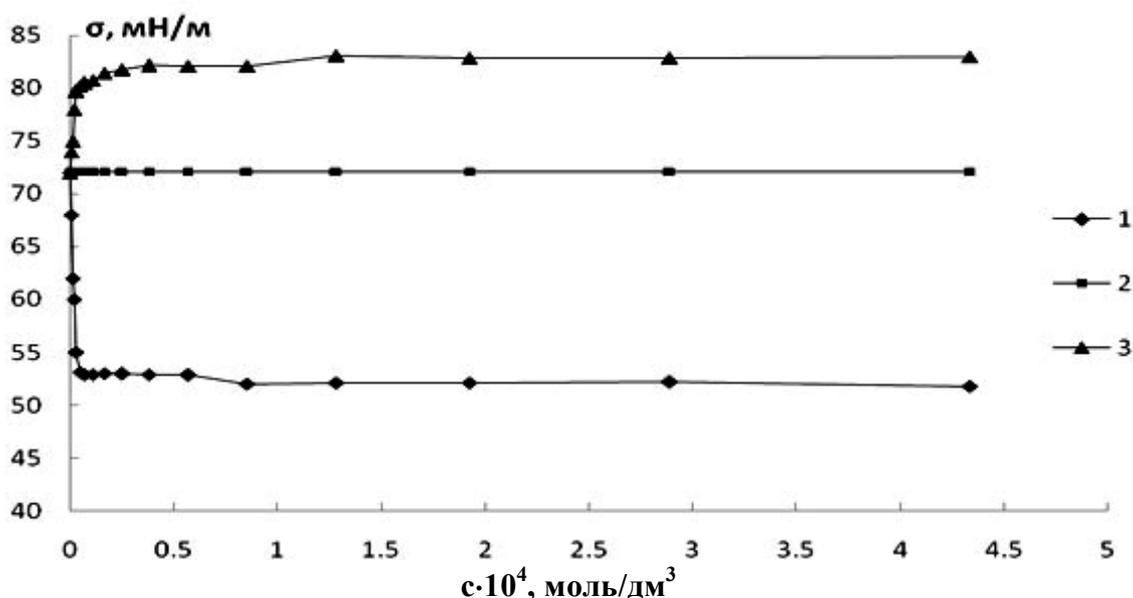


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения водных растворов
1 – Na-САЦ, 2 – комплекс ЦЕФТР-Na-САЦ, 3 – ЦЕФТР

При титровании растворов Na-САЦ и Na-САХ раствором антибиотика происходит рост оптической плотности за счет образования суспензии, дисперсной фазой которой является комплекс антибиотик-полимер. Как следует из данных рис. 2 в кислой среде ($pH < 7$) Na-САХ образует с КНМЦ комплекс состава 1:2,8. В среде, близкой к нейтральной, а также в щелочной ($pH > 7$) количество звеньев Na-САХ, приходящихся на одну молекулу антибиотика, уменьшается, поскольку уменьшается количество протонированных аминогрупп антибиотика, которые способны взаимодействовать с Na-САХ, поэтому состав комплекса изменяется и

соответствует Na-САХ:КНМЦ=1,7:1 (нейтральная) и Na-САХ:КНМЦ=1,1:1 (щелочная).

Образование комплексов Na-САЦ:КНМЦ характеризуется аналогичными закономерностями, однако с одной молекулой антибиотика максимально взаимодействует два звена Na-САЦ. Вероятно, большее содержание ацетатных групп в звене этого полимера, по сравнению с Na-САХ, создает пространственные препятствия для прямого контакта антибиотика и полимера.

В случае Na-САЦ:АМКЦ соотношения антибиотик-полимер аналогичны соотношениям Na-САЦ:КМЦ вследствие подобия структуры антибиотиков.

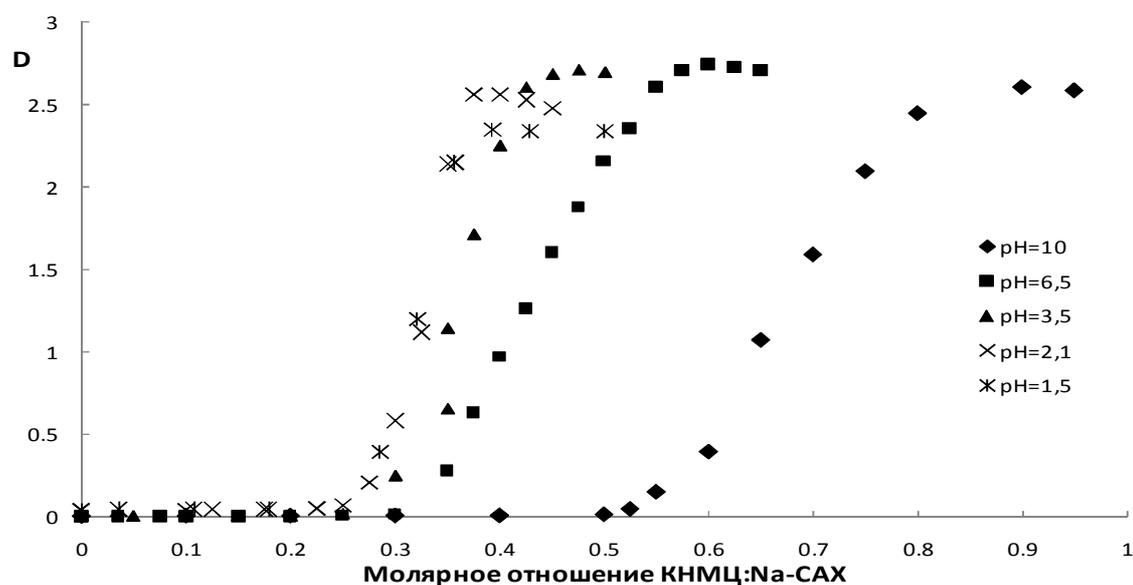


Рис. 2. Кривые коллоидного титрования Na-САХ антибиотиком при различных pH

Состав водорастворимых комплексов, установленный методом Остромысленского-Жоба, коррелирует с составом нерастворимых комплексов, и соответствует:



Взаимодействие цефалоспориновых антибиотиков и Na-САЦ, как и в случае аминогликозидных антибиотиков, затрудняют ацетатные группы в звеньях полимера. Различные количества звеньев Na-САХ и Na-САЦ, приходящиеся в комплексе на одну молекулу антибиотиков, могут быть связаны с неодинаковыми размерами молекул ЦЕФТР и ЦЕФОТ. Длина молекулы ЦЕФТР, рассчитанная с помощью метода ММF94 (ChemBioOffice Ultra версии 12), составляет 2 нм, а ЦЕФОТ – 1 нм.

Образование водорастворимых комплексов было подтверждено результатами ИК-спектроскопического исследования пленок, полученных из растворов методом испарения растворителя. Основные изменения в ИК-спектрах наблюдались в области 1120–1750 см⁻¹. Так, полоса 1223 см⁻¹, характерная для валентных колебаний сульфогруппы Na-САЦ, сдвигается до 1237 см⁻¹ в случае комплекса ЦЕФТР-Na-САЦ. Для комплекса ЦЕФОТ-Na-САЦ сдвиг полосы 1223 см⁻¹ составляет 9 см⁻¹.

Похожие изменения наблюдаются в ИК-спектрах комплекса антибиотиков с Na-САХ. В случае ЦЕФОТ в спектре комплекса наблюдается сдвиг полосы амид I с 1643 до 1660 см⁻¹, полосы амид II с 1537 до 1531 см⁻¹, а также полосы сульфогруппы при 1216 см⁻¹ до 1230 см⁻¹. Для комплекса Na-САХ-ЦФТР – характеристическая полоса колебания β-лак-тамного кольца смещается с 1737 см⁻¹ до 1759 см⁻¹, полоса амид II сдвигается 1647 см⁻¹ до 1636 см⁻¹.

Полученные данные подтверждают предположение о взаимодействии сульфатных групп полимеров с аминогруппами антибиотиков.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Установлен состав водорастворимых комплексов цефалоспориновых антибиотиков и нерастворимых в воде комплексов аминогликозидных антибиотиков, модифицированных сульфатированными полимерами. Соотношение антибиотик : полимер соответствует:

Na-САЦ:ЦЕФТР=2,3:1;	Na-САЦ:КНМЦ=1,4:1;
Na-САЦ:ЦЕФОТ=2:1;	Na-САХ:КНМЦ=1,6:1;
Na-САХ:ЦЕФТР=1:1;	Na-САЦ:АМКЦ=1,4:1;
Na-САХ:ЦЕФОТ=1:1;	Na-САХ:АМКЦ=1,6:1.

2. Образование комплексов происходит за счет электростатического взаимодействия между сульфатными группами полимеров и протонированными аминогруппами антибиотиков, на что указывает смещение характеристических полос сульфатных и аминогрупп в ИК-спектрах.

Литература

1. Шахно Е. А. Комплексообразование антибиотиков с водорастворимым производным целлюлозы полиэлектролитной природы // Мат. докл. Междунар. молодежн. научн. форума «Ломоносов-2013» / М: МАКС Пресс, 2013. 1 электрон. оптич. диск.

СОСТАВ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ ГИДРОГЕЛЯХ НА ОСНОВЕ СУЛЬФОНИРОВАННОГО ПОЛИАКРИЛАМИДА

О. В. Шахно

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в различных странах проявляется повышенный интерес к полимерам, способным абсорбировать воду в количествах, в сотни и тысячи раз превышающих их собственную массу. К числу таких полимеров относятся полиэлектролитные гидрогели (ПЭГГ), которые получают путем сшивания макромолекул полиэлектролитов. ПЭГГ находят широкое применение в различных областях, в том числе в медицине, сельском хозяйстве, а также при добыче нефти [1].

Формирование трехмерной структуры в макромолекулах полиэлектролитов осуществляется различными способами. Обычно узлы сетки имеют ковалентную природу, однако возможно и образование поперечных связей координационной природы с участием катиона металла в качестве комплексообразователя и функциональных групп полимера в качестве лигандов [2]. В нефтедобыче часто используются ПЭГГ на основе сульфированного полиакриламида (СПАА), которые формируются в пластовых условиях при взаимодействии исходного полимера со специально вводимыми добавками солей поливалентных металлов, чаще всего ацетата Cr(III) (АХ).

Состав комплексных соединений в ПЭГГ на основе СПАА до настоящего времени достоверно не установлен. В то же время, очевидно, что для получения ПЭГГ с заданными свойствами необходимо знать, с какими именно функциональными группами СПАА и в каком количестве взаимодействует комплексообразователь.

Целью данной работы явилось определение состава комплексных соединений в ПЭГГ на основе СПАА, сшитого АХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были СПАА марки AN-125 VLM производства фирмы SNF Floerger (Франция), а также ПЭГГ на его основе, полученные при использовании АХ в качестве сшивающего агента. Исследованный СПАА представлял собой анионный водорастворимый терполимер акриламида с акрилатом натрия и натриевой солью 2-акриламидо-2-метилпропансульфокислоты со средневязкостной молекулярной массой,