

# Повышение стабильности меропенема

Выполнил: ученик 11х СУНЦ МГУ Кузнецов Павел

Научный руководитель: Якупова Л. Р.

Место проведения: Кафедра хим.энзимологии, Химфак МГУ

Лаборатория бионанодизайна

# Цели исследования:

- Подтвердить структуры синтезированных полимеров и их комплексов с МП при помощи ЯМР и ИК-спектроскопии Фурье.
- Методом равновесного диализа с применением УФ-спектроскопии изучить кинетику высвобождения меропенема из модельной мембраны (молекулярная масса отсечения 3.5 кДа).
- Показать, что стабильность меропенема связанного с полимерными носителями возрастает в 1.2 — 1.4 раза по сравнению со свободным меропенемом.

# Доказательство структуры:

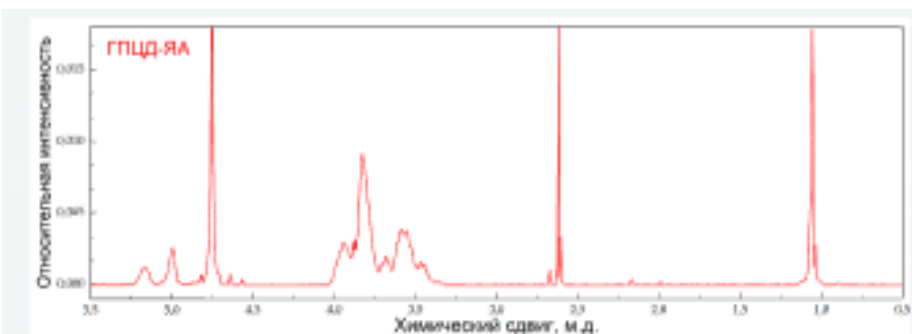


рис. ЯМР-спектроскопии ГПЦД-ЯА

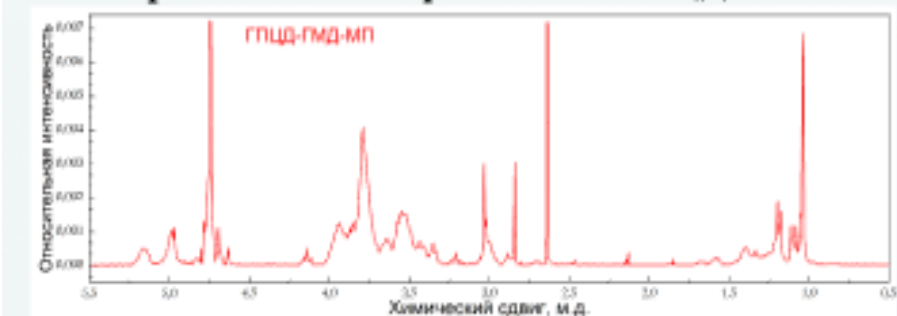


рис. ЯМР-спектроскопии ГПЦД-ГМД-МП

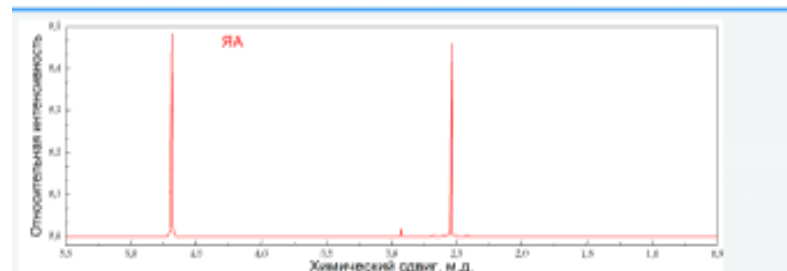


рис. ЯМР-спектроскопии ЯА

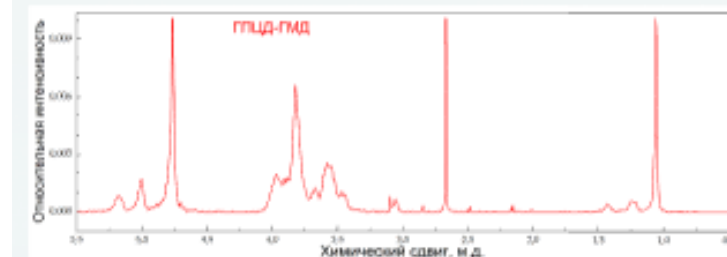


рис. ЯМР-спектроскопии ГПЦД-ГМД

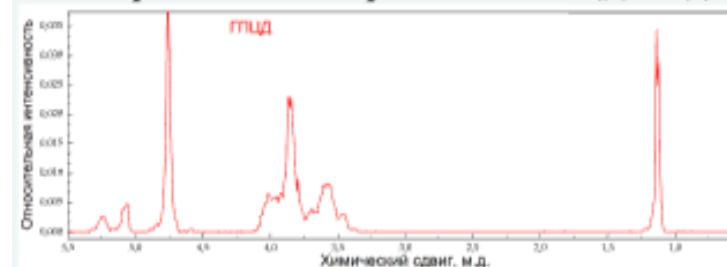


рис. ЯМР-спектроскопии ГПЦД

## Изучение стабильности водного раствора МП

рис. Результаты УФ-спектроскопии свежеприготовленного раствора МП (свМП) и раствора, хранившегося в течение 2 месяцев(хрМП).

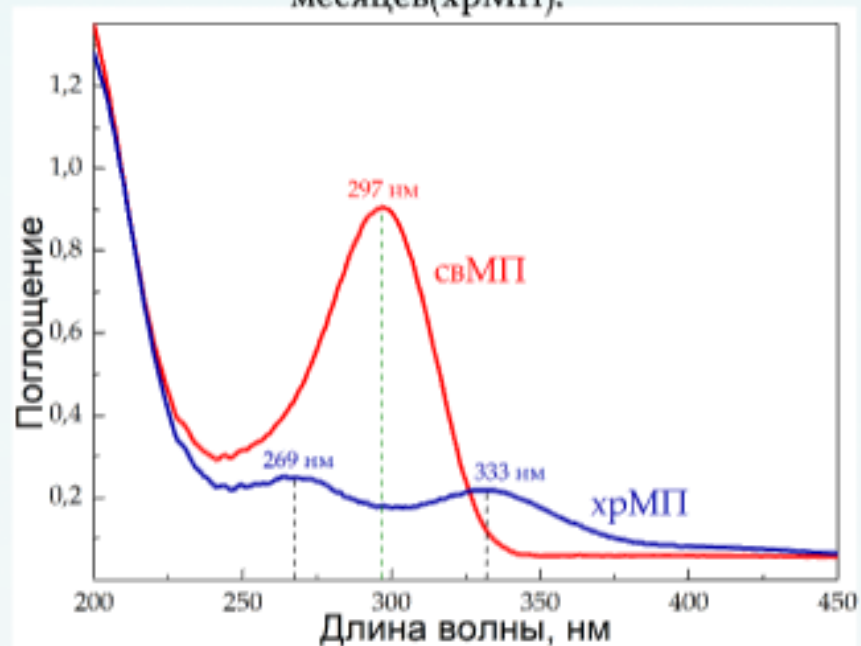
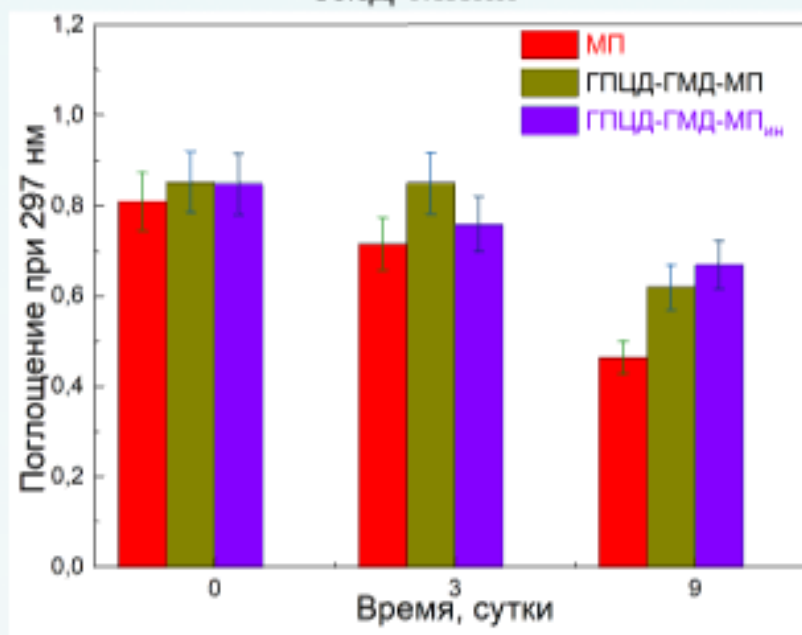
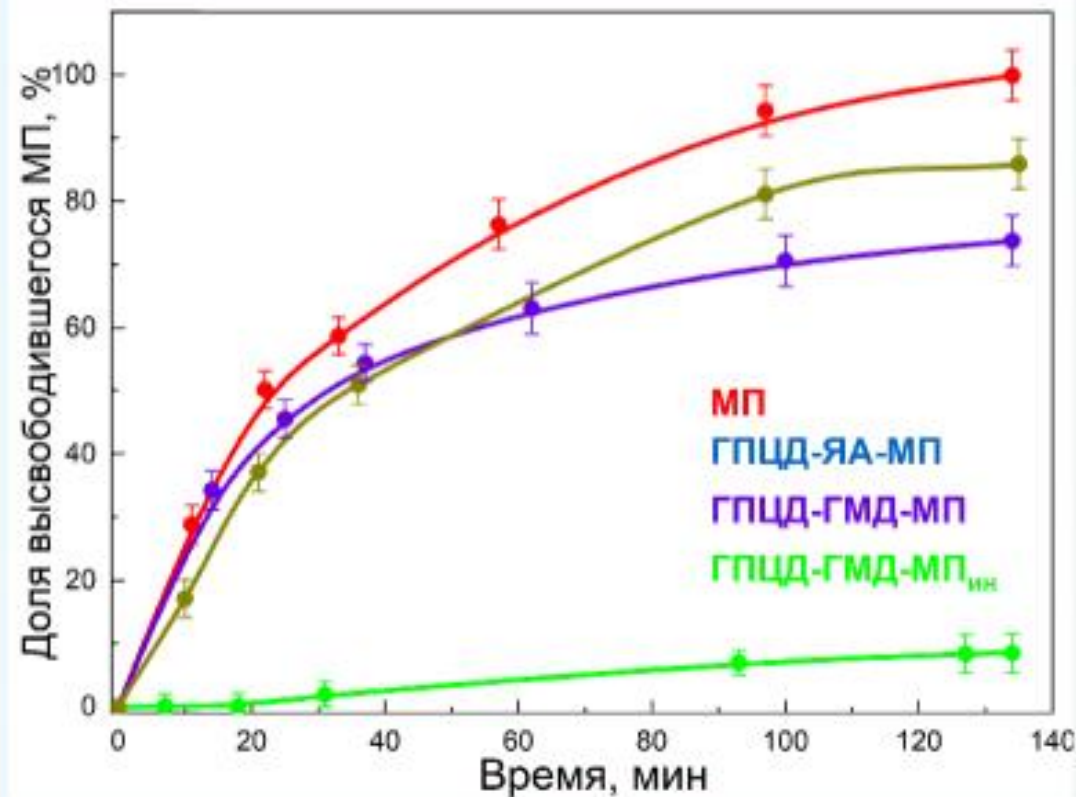


рис. Диаграмма интенсивности спектра МП при 297 нм для МП, ГПЦД-ГМД-МП, ГПЦД-ГМД-МПин



Нестабильность МП в воде заметна даже визуально, так как при хранении раствор меняет цвет от прозрачного до коричневого. Состояние МП можно успешно контролировать с помощью УФ-спектроскопии. СвМП демонстрирует пик при 297 нм, тогда как после 2 месяцев хранения (хрМП) наблюдается два пика низкой интенсивности при 269 и 333 нм. Следовательно, скорость деградации МП можно отслеживать по интенсивности и положению начального пика.

## Влияние полимеров ГПЦД на высвобождение МП



Свободный МП высвобождается из модельного диализного мешка примерно на 80% за 60 минут. Все полимеры замедляют скорость высвобождения МП, но самыми эффективными оказались комплексы на основе ГПЦД и ГМД. Важным является замечание, что высвобождение инкапсулированного МП из комплекса на основе ГПЦД-ГМД значительно понижается и за 120 мин высвобождается не более 10%.

рис. Кинетика высвобождения МП, ГПЦД-ЯА-МП, ГПЦД-ГМД-МП, ГПЦД-ГМД-МП<sub>ин</sub>

# Выводы:

- Структуры синтезированных полимеров и их комплексов с МП были подтверждены при помощи ЯМР и ИК-спектроскопии Фурье.
- Методом равновесного диализа с применением УФ-спектроскопии была изучена кинетика высвобождения меропенема из модельной мембраны (молекулярная масса отсечения 3.5 кДа).
- Было показано, что стабильность меропенема связанного с полимерными носителями возрастает в 1.2 — 1.4 раза по сравнению со свободным меропенемом

# Дальнейшие задачи:

- Определить безопасность полимерных носителей. Для этого оценить гемолитические свойства систем доставок и подтвердить отсутствие пагубного влияния на эритроциты. Выполнено.
- Исследовать влияние систем доставок на взаимодействие меропенема с человеческим сывороточным альбумином – основным белком плазмы крови человека. Для количественного анализа рассчитать константы связывания белка с препаратом в зависимости от присутствия полимерных носителей. Выполнено.

# Литература:

- Paczkowska M. et al.  $\beta$ -Cyclodextrin complexation as an effective drug delivery system for meropenem // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2016. Vol. 99. P. 24–34.
- Wiseman L.R. et al. Meropenem // Drugs. 1995. Vol. 50, № 1. P. 73–101.
- Paczkowska M. et al. Cyclodextrins as multifunctional excipients: Influence of inclusion into  $\beta$ -cyclodextrin on physicochemical and biological properties of tebipenem pivoxil // PLoS One. 2019. Vol. 14, № 1.



Спасибо за внимание!