

Синтез комплексов МП с носителями DD и их изучение с помощью спектроскопических методов

Выполнила ученица 11X класса СУНЦ МГУ Сайгина Арина
Научный руководитель: Якупова Л. Р.

Введение

На сегодняшний день необходимы высокоэффективные антибактериальные лекарственные формы для успешной терапии тяжелых форм заболеваний, в том числе и бактериальных инфекций, например, пневмонии, возникающей на фоне перенесенного коронавирусного заболевания. Меропенем (МП) относится к группе карбапенемов класса β -лактамов антибиотиков и вводится только парентерально для лечения широкого спектра тяжелых инфекций, вызываемых штаммами бактерий, устойчивых к другим антибиотикам.

Для решения этой проблемы необходимо создание эффективных систем доставки антибактериальных препаратов. Но для внедрения данных систем в клиническую практику необходимо изучить физико-химические показатели данных комплексов и проверить их антибактериальную активность. В данном исследовании были синтезированы полимеры на основе производных β -циклодекстрина (ЦД) с различными сшивающими агентами (1,6-гексаметилендиизоцианат и янтарный ангидрид), а также был изучен процесс образования нековалентных комплексов МП с мономерными и полимерными формами ЦД с применением спектроскопических методов. 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 МП из полимерных носителей.

Идея и цели исследования

Идея: Синтезировать полимерные носители на основе производных ЦД, способные образовывать комплекс с меропенемом для увеличения стабильности меропенема и пролонгированности действия препарата.

Цели: изучение процесса образования комплексов МП и процесса диссоциации данных комплексов с производными ЦД и полимерами на их основе с применением спектроскопических методов.

Основные проблемы

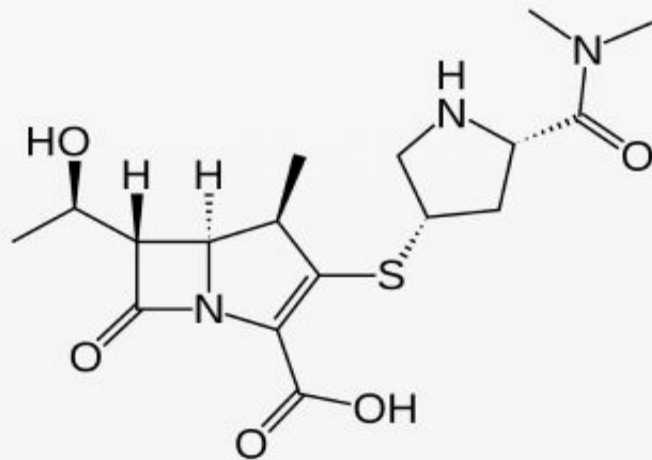


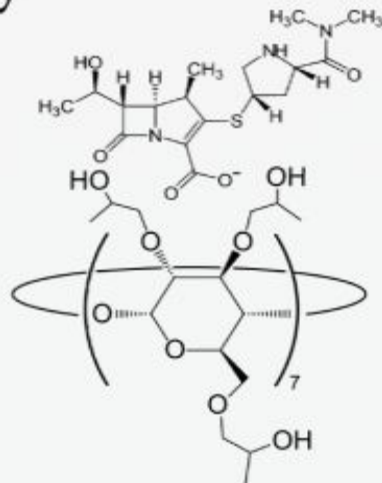
рис. Схема протекания гидролиза МП.

- Подверженность МП к гидролизу β -лактамного кольца
- Ограниченная растворимость МП в физиологических условиях

Решение проблем

- ✓ Повышение стабильности
- ✓ Повышение растворимости
- ✓ ЦД и МП разрешены FDA и могут быть быстро введены в клиническую практику

Комплекс МП с ЦД
основанный на
нековалентных
взаимодействиях



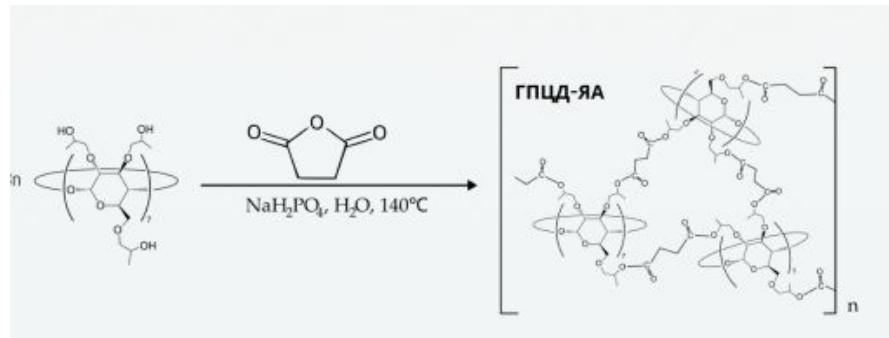


рис. Схема синтеза полимера на основе ЦД и сшивающего янтарного ангидрида

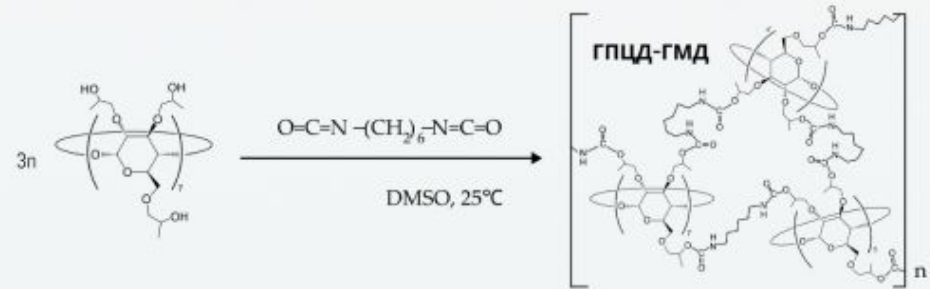


рис. Схема синтеза полимера на основе ЦД и сшивающего гексаметилендиизоцианата

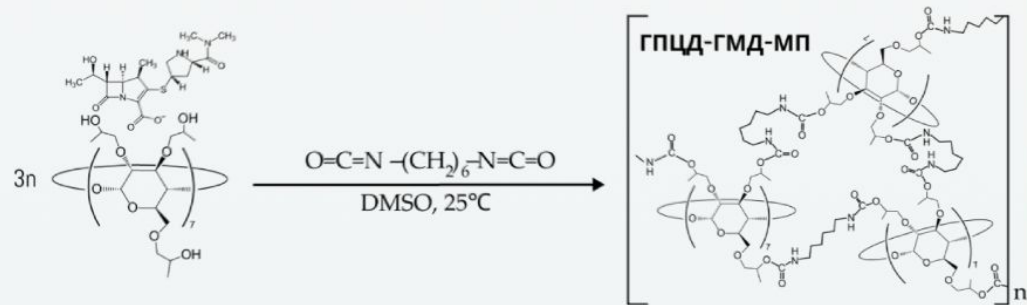


рис. Схема синтеза полимера на основе комплекса ЦД-МП и сшивающего агента гексаметилендиизоцианата

Структура полимеров ГПЦД

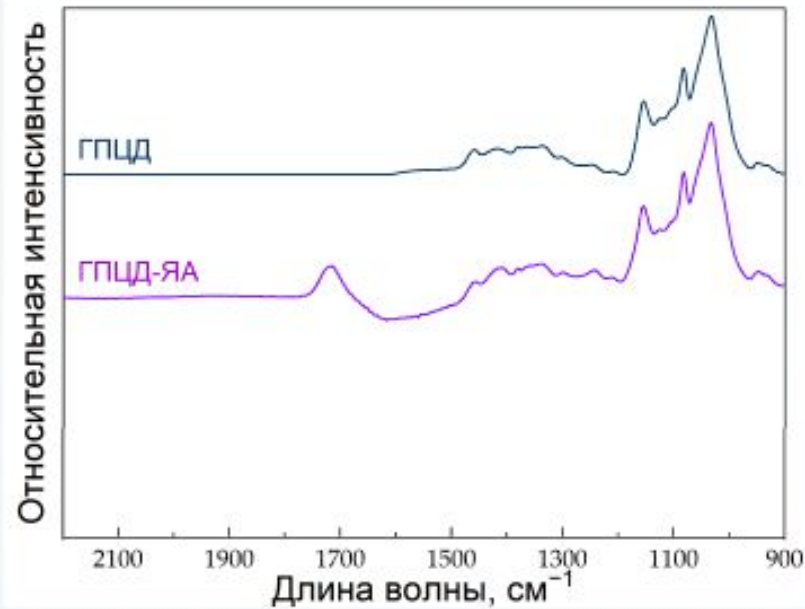
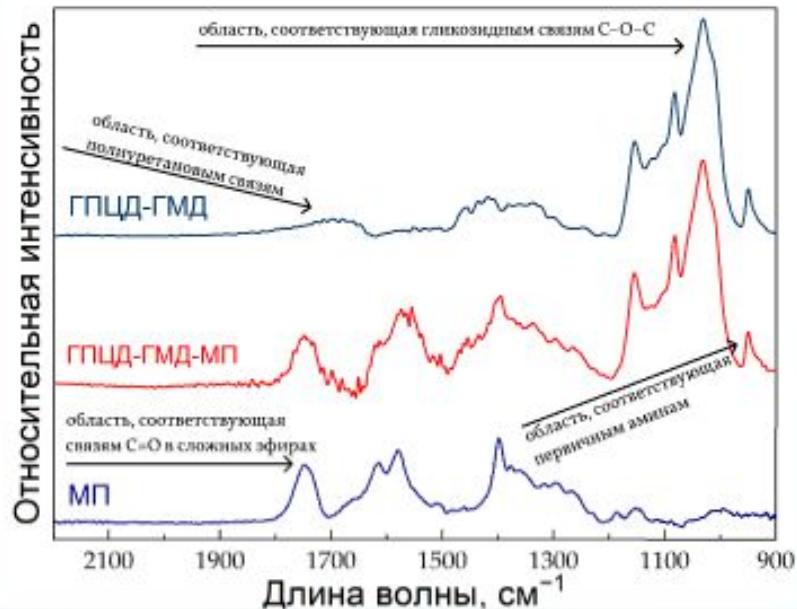


рис. результаты ИК-спектроскопии Фурье ГПЦД, ГПЦД-ЯА, ГПЦД-ГМД, ГПЦД-ГМД-МП, МП

Для доказательства химической структуры полученных полимеров мы использовали ИК-спектроскопию Фурье и ¹H ЯМР-спектроскопия. Были сняты и нормализованы различные спектры с чистого гексапропилциклодекстрина(ГПЦД), янтарного ангидрида(ЯА) и комплексов на основе: гидроксипропилциклодекстрина с янтарным ангидридом(ГПЦД-ЯА), гидроксипропилциклодекстрина и гексаметилендиизоцианата(ГПЦД-ГМД), гидроксипропилциклодекстрина, гексаметилендиизоцианата и меропенема(ГПЦД-ГМД-МП)

Дальнейшие перспективы развития исследования

- Исследовать влияние систем доставки 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.

Итоги

- Были синтезированы полимеры на основе производных ЦД с различными сшивающими агентами (1,6-гексаметилендиизоцианат и янтарный ангидрид)
- Была применена альтернативная методика синтеза полимерного носителя с инкапсулированным препаратом, в которой на первом этапе были получены комплексы МП с ЦД, сшитые затем при помощи линкера.
- Был изучен процесс образования нековалентных комплексов МП с мономерными и полимерными формами ЦД с применением спектроскопических методов.

Литература

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