Структура і склад комплексів антибіотиків з полімерами-транспортерами

Р. Д. Остапів[1], А. В. Стасюк[2], В. І. Шабікова[2], В. Я. Самарик[2], Д. Д. Остапів[3]

[1]ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, м. Львів, Україна
[2]Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна
[3]Інститут біології тварин НААН, м. Львів, Україна

Вступ

Однією із важливих проблем розвитку антибіотикорезистентності є послаблення протимікробної дії антибактеріальних препаратів через недостатню проникливість через мембрани клітин і зниження їх активності в мікроорганізмах. Тому актуальним є пошук нових способів введення антибіотиків з покращеними властивостями, які б робили його нечутливим до дії захисних ензимів організму та не індукувала їх синтез. Водночас при створенні нових препаратів слід забезпечити їх носіями для ефективного транспортування у бактеріальну клітину. Тобто створити сучасні системи доставки лікарських препаратів.

Матеріали і методи

Для синтезу **фосфоровмісних поліестерів** використовували диполіетиленгліколь(етил)фосфат (ПЕГ-200÷1000), N-стероїлглутамінову кислоту (GluSt), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), N,N'-диметиламінопіридин (DMAP), диметилформамід (Aldrich), метилен хлористий.

Ефективність дії новостворених зразків досліджували **диско-дифузійним методом** з встановленням площі інгібування росту (см^2) *S. aureus*, *E. coli*. На паперові диски (d=10 мм) наносили доксицикліну гіклат (контроль; традиційна форма) 0,95, 1,25, 1,80, 3,30 мкг — для оцінювання росту *S. aureus* та *E. coli*. Для порівняльного аналізу ефективності дії на інгібування росту мікроорганізмів на диски наносили аналогічні дози доксицикліну у складі фосфоровмісних поліестер. Площу інгібування росту мікроорганізмів визначали програмним забезпеченням TotalLab TL120.

Результати й обговорення

Фосфоровмісні поліестери одержували за реакцією Стегліха при взаємодії N-стеароїлглутамінової кислоти з диполіетиленглікольетилфосфатом. Макромолекули полімеру на основі естерних зв'язків надають їй біодеграбельних властивостей, а формування полімерної молекули на основі поліетиленгліколів та амінокислот забезпечує відсутність цито- і органотоксичних властивостей. Присутність в структурі поліестеру фосфатної групи дозволяє отримувати кон'югати з біологічно активними сполуками, що проявляють основні властивості.

Отримана молекула в своєму складі містить олеофільні та гідрофільні фрагменти, завдяки чому проявляє амфіфільні властивості, є поверхнево-активною та формує в водних та фізіологічних розчинах самостабілізовані дисперсії з нанометричним розміром дисперсної фази.

Дослідження структури та складу отриманих та гідролізованих полімерів з використанням ПМР і ЯМР ^{31}P спектроскопії та гель-проникної хроматографії встановлено, що молекулярна маса синтезованих нанобіополімерних транспортерів становить 1800–2400 Да. За даними аналізу динамічного світлорозсіювання встановлено, що розмір частинок самостабілізованої водної дисперсної фази становить 80–120 нм.

Завдяки властивостям новостворених фосфоровмісних псевдополіамінокислот досліджена їх здатність утворювати комплекси з антибіотиками.

Концентрація, мкг/мл	Кишкова паличка			Золотистий стафілокок		
	Доксициклін	Кон'югат доксицикліну з ФППАК (1)	Кон'югат доксицикліну з ФППАК (2)	Доксициклін	Кон'югат доксицикліну з ФППАК (1)	Кон'югат доксицикліну з ФППАК (2)
25	–	–	–	–	–	–
12,5	–	–	–	–	–	–
6,25	–	–	–	–	–	–
3,12	–	–	–	–	–	–
1,56	+	–	–	+	–	–
0,78	+	–	–	+	–	–
0,39	+	–/+	–/+	+	+	+
0,18	+	+	+	+	+	+

Табл. 1 Мінімальна інгібуюча концентрація доксицикліну та кон'югатів доксицикліну з ФПЕ

Висновки

Встановлено, що фосфоровмісні поліестери здатні зв'язувати і утворювати кон'югати з амоксициліном, окситетрацикліном, бензилпеніциліном і доксицикліном. Вивчено антибактеріальну активність отриманих кон'югатів на кишковій паличці та золотистому стафілококу. Мінімальна інгібуюча концентрація кон'югатів у порівнянні з чистим антибіотиком в 4 та 5 разів нижча. Такі результати показують, що отримані зразки кон'югатів є ефективними і їх концентрація може бути нижчою, ніж чистого антибіотика.