

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

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

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-15-23>

Поступила в редакцию 29.07.2019

Received 29.07.2019

Т. А. Савицкая¹, Е. А. Шахно², Д. Д. Гриншпан², О. А. Ивашкевич¹¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь²Научно-исследовательский институт физико-химических проблем

Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

КОМПЛЕКСЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ АНТИБИОТИКОВ С СУЛЬФАТОМ-АЦЕТАТОМ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Аннотация. Получены водонерастворимые полимерные комплексы противотуберкулезных антибиотиков (АБ) канамицина (КНМЦ), амикацина (АМКЦ) и капреомицина (КПРМЦ), традиционно применяемых парентерально, с сульфатом-ацетатом целлюлозы в форме натриевой соли (Na-САЦ). Показана возможность их иммобилизации на активированном угле (АУ) для создания таблетированной формы АБ. Определен состав комплексов в зависимости от рН среды и порядка смешения растворов компонентов. Показано, что с уменьшением рН от 6 до 1 вследствие увеличения числа протонированных аминогрупп в молекулах АБ увеличивается число контактов с макромолекулами полимера и количество целлобиозных звеньев, участвующих в образовании комплекса, возрастает: в случае КНМЦ и АМКЦ от одного до трех и до четырех в случае КПРМЦ. Электростатический характер комплексообразования подтвержден фактом смещения полос, принадлежащих сульфатным Na-САЦ и аминогруппам антибиотиков, в ИК-спектрах комплексов. Установлено *in vitro*, что комплексы Na-САЦ–КНМЦ и их композиции с активированным углем превышают активность стандартной (инъекционной) формы КНМЦ в два раза по отношению к микобактериям туберкулеза. Полученные композиции можно рекомендовать для проведения испытаний *in vivo* в качестве новой формы аминогликозидных антибиотиков для перорального применения.

Ключевые слова: антибиотик, канамицин, капреомицин, амикацин, сульфатированный полисахарид, полимерный комплекс, таблетка, инъекция, туберкулез

Для цитирования. Комплексы противотуберкулезных антибиотиков с сульфатом-ацетатом целлюлозы / Т. А. Савицкая [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 15–23. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-15-23>

Tatsiana A. Savitskaya¹, Katsiaryna A. Shakhno¹, Dzmitry D. Grinshpan², Oleg A. Ivashkevich¹¹Belarusian State University, Minsk, Belarus²Research Institute for Physical and Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

COMPLEXES OF ANTITUBERCULAR ANTIBIOTICS WITH CELLULOSE SULFATE ACETATE

Abstract. Water-insoluble complexes of antituberculosis antibiotics (AB) kanamycin (CNMC), amikacin (AMCC) and capreomycin (CPRMC), traditionally used parenterally, with cellulose acetate sulphate in the form of sodium salt (Na-SAC) were obtained. The possibility of their immobilization on the activated carbon (AC) to create a tablet form of AB was demonstrated. The composition of the complexes was determined depending on the medium pH and the order of solutions components mixing. It was shown that with decreasing pH from 6 to 1 due to an increase in the number of protonated amine groups in AB molecules, the number of contacts with polymer macromolecules increases and the amount of cellobiosic units in the complex's composition increases as well: in the case of CNMC and AMCC from one to three and to four in the case of CPRMC. The electrostatic nature of the complexation is confirmed by the corresponding bands' shifts in the IR spectra: Na-SAC sulfate groups and the antibiotic amino groups. It was established *in vitro* that the Na-SAC–CNMC complexes and their compositions with activated carbon are not only equivalent, but also have the double activity of the standard (injectable) form of CNMC in the relation to tuberculosis mycobacterium. The resulting compositions can be recommended for *in vivo* testing as a new form of aminoglycoside antibiotics for oral administration.

Keywords: antibiotic, kanamycin, amikacin, capreomycin, cellulose acetate sulphate, polymer complex, tablet, injection, tuberculosis

For citation. Savitskaya T. A., Shakhno K. A., Grinshpan D. D., Ivashkevich O. A. Complexes of antitubercular antibiotics with cellulose sulfate acetate. *Vesti Natsyonal'nal akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 15–23 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-15-23>

Введение. Туберкулез как инфекционное заболевание, имеющее тяжелейшие последствия глобального масштаба, в 2016 г. вошел в десятку ведущих причин смертности в мире, и в 2018 г. на первом Совещании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН была намечена глобальная стратегия действий по его ликвидации. В качестве главных причин развития туберкулеза, наряду с социально-экономическими факторами, отмечают значительную продолжительность лечения и сложность проведения химиотерапии [1]. Лечение туберкулеза предполагает длительное и многократное введение больших доз различных медикаментов, что приводит к появлению побочных реакций, особенно в случае парентерального применения. Все это определяет необходимость совершенствования известных и разработки новых противотуберкулезных препаратов и их лекарственных форм. Модификация полимерами, которая рассматривается как один из вариантов повышения эффективности действия антибиотиков, создания новых, комфортных в применении лекарственных форм, купирования аллергических и токсикологических реакций организма, для противотуберкулезных антибиотиков практически не реализована [2–4].

В стандартную схему лечения туберкулеза входит только парентеральная антибиотикотерапия такими препаратами как КНМЦ, АМКЦ и КПРМЦ, которые применяются внутривенно и внутримышечно, поскольку они практически не всасываются (абсорбционная способность меньше 1 %) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в случае повреждений слизистой оболочки [2, 5, 6]. В таблетированной форме эти антибиотики применяются только для местного обеззараживания полости желудка перед хирургическими вмешательствами. Поэтому замена их инъекционных лекарственных форм на твердые пероральные позволит усовершенствовать и существенно упростить схему лечения туберкулезных больных и сделать ее более щадящей [7–9].

Цель настоящей работы – модификация противотуберкулезных антибиотиков КНМЦ, АМКЦ и КПРМЦ путем их комплексообразования с Na-САЦ и иммобилизации комплексов на активированном угле (АУ) для создания пероральных лекарственных форм.

Материалы и методы. В качестве антибиотиков использовали аминогликозид I поколения КНМЦ в форме порошка для инъекций производства «Киевмедпрепараты» (химический состав – канамицина сульфат), канамицин в форме основания производства North China Pharmaceutical, Китай; Украина; аминогликозид III поколения АМКЦ в форме раствора для инъекций производства «Дару Пахш», Иран; полипептид КПРМЦ в форме порошка для инъекций производства «Белмедпрепараты», РБ. Гомогенно синтезированный САЦ (поли-(1 β →4)-(6-сульфо-D-глюкопираноза) со степенью полимеризации 60, содержащий 14,4±0,1 % связанной уксусной кислоты и 32,0±0,1 мас.% связанной серной кислоты, был переведен в форму натриевой соли путем нейтрализации гидроксидом натрия. В качестве структурного повторяющегося моль-звена Na-САЦ рассматривали целлобиозное звено. Для иммобилизации комплекса использовали уголь активный, осветляющий древесный, порошкообразный ОУ-А – тонкодисперсный порошок, изготавливаемый из древесины березы под воздействием водяного пара при температуре 800–900 °С на ОАО «Сорбент» (г. Пермь, РФ).

Комплексы антибиотик–полимер получали путем смешения водных растворов антибиотиков и полимеров при различных молярных отношениях АБ : полимер от 1 : 8 до 8 : 1, меняя порядок смешения и концентрацию растворов в зависимости от метода исследования. Состав комплексов устанавливали методом коллоидного титрования на фотоэлектроколориметре КФК-3-01 при длине волны 540 нм. При прямом методе синтеза комплекса растворы полимеров в дистиллированной воде с концентрациями 0,001 моль/дм³ титровали водными растворами АБ с концентрацией 0,01 моль/дм³, последовательно добавляя порции по 5 мкл при перемешивании до прекращения выделения твердой фазы, которое фиксировали по достижению постоянной оптической плотности. В случае обратного порядка смешения растворы АБ в дистиллированной воде с концентрацией 0,001 моль/дм³ титровали растворами полимеров с концентрацией 0,01 моль/дм³, последовательно добавляя порции по 5 мкл.

Образцы для ИК-спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) готовили в виде пленок путем нанесения суспензий, полученных при смешении 10 мас.% растворов компонентов в соотношении, соответствующем составу комплексов, на стеклянную подложку с последующей сушкой на воздухе при температуре окружающей среды. ИК-спектры регистрировали

на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 FT-IR (Thermo Fisher Scientific, США) при 46-кратном сканировании с разрешением $0,5 \text{ см}^{-1}$. Морфологию поверхности пленок исследовали на сканирующем электронном микроскопе LEO 1420 (CarlZeiss, Германия) при увеличениях от 500 до 20000х. Термический анализ проводили методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на синхронном термоанализаторе STA 449 (NETZSCH, Германия) в динамическом режиме со скоростью нагрева 10 град/мин в потоке азота ($25 \text{ см}^3/\text{мин}$) в интервале температур $0\div 600 \text{ К}$. Масса навесок составляла $20\pm 1 \text{ мг}$. Размер частиц в растворах Na-САЦ и золях его комплексов с антибиотиками, полученных при смешении растворов с концентрациями $2\cdot 10^{-5} \text{ моль/дм}^3$ по Na-САЦ и концентрациями АБ, соответствующими составам комплексов, определенных методом коллоидного титрования, оценивали с помощью метода лазерной дифракции на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания) при $T = 298 \text{ К}$. Кинетику роста частиц комплексов оценивали с помощью лазерного анализатора размера частиц Mastersizer 3000 (Malvern, Великобритания) с использованием блока для мокрого диспергирования с объемом измерительного сосуда 120 см^3 при скорости вращения мешалки 1500 об/мин , смешивая раствор полимера ($0,02 \text{ моль/дм}^3$) с растворами АБ с концентрациями $0,002 \text{ дм}^3$ непосредственно в блоке при разном порядке смешения.

Содержание бактериологически активной формы АБ определяли методом диффузии в агар [10]. Таблетированные лекарственные формы водонерастворимых комплексов, иммобилизованных на углеродном сорбенте ОУ-А, получали методом тритурационного формования на лабораторной установке с последующей сушкой при $T = 303\pm 1 \text{ К}$ в потоке воздуха до постоянной массы. Тесты для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к действию комбинированной лекарственной формы КНМЦ были проведены методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена [11].

Результаты эксперимента и их обсуждение. При взаимодействии Na-САЦ с КНМЦ, АМКЦ, КПРМЦ в водных растворах образуется осадок белого цвета, который можно рассматривать как продукт кооперативного взаимодействия отрицательно заряженных сульфатных групп полиэлектролита с протонированными аминогруппами антибиотика. В литературе для обозначения аналогичных продуктов используются термины «комплекс антибиотика с полимером» или «полимерная соль антибиотика» [12].

В зависимости от концентрации растворов смешиваемых компонентов дисперсию комплекса можно получить в виде либо золя ($c < 10^{-6} \text{ моль/дм}^3$ для КПРМЦ и $c < 10^{-5} \text{ моль/дм}^3$ для КНМЦ), либо суспензии, оптическая плотность которых пропорциональна размеру и концентрации частиц комплексов. На рис. 1 представлены кривые прямого (титрант – раствор АБ) и обратного (титрант – раствор полимера) коллоидного титрования для системы КНМЦ – Na-САЦ при pH 6,0

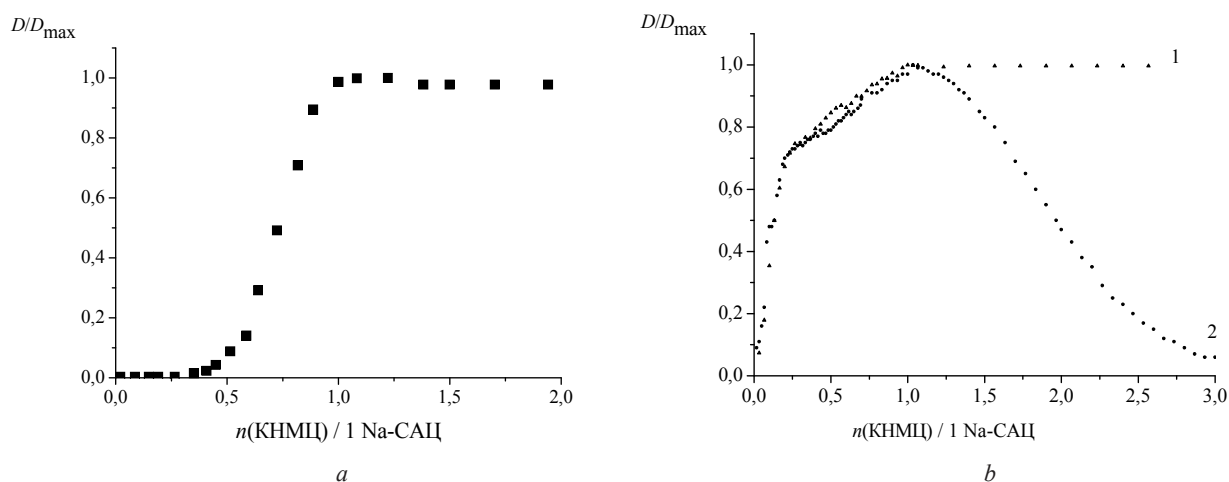


Рис. 1. Кривые коллоидного титрования для системы Na-САЦ–КНМЦ: *a* – прямое титрование; *b* – обратное титрование (титрант после образования комплекса 1 – H_2O ; 2 – раствор полимера)

Fig. 1. Colloidal titration curves for the system Na-SAC : CNMC: *a* – direct titration; *b* – reverse titration (titrant after the formation of the complex 1 – H_2O ; 2 – polymer solution)

в виде зависимости оптической плотности, нормированной на ее максимальное значение, от соотношения компонентов.

Согласно литературным данным [13], КНМЦ полностью протонированная по аминокетонам только при pH 1,0, а при pH 6,0 представляет собой смесь форм, в которых протонировано как 3, так и 4 аминокетона. Как следует из рис. 1, а, в случае прямого титрования состав комплекса соответствует молярному отношению КНМЦ : Na-САЦ = 1,0 : 1,2. Добавление избытка АБ приводит к незначительному уменьшению мутности вследствие гидрофилизации частиц комплекса за счет присоединения дополнительного количества небольших по размерам по отношению к полимеру ионогенных молекул КНМЦ. В случае обратного титрования кривая достигает максимума при отношении КНМЦ : САЦ = 1,0 : 1,0, а при последующем добавлении раствора полимера к образовавшейся дисперсии частиц комплекса оптическая плотность снижается. Система при этом становится прозрачной, что можно связать с переходом комплекса в растворенное состояние вследствие гидрофилизации, обусловленной уменьшением числа контактов сульфатных групп Na-САЦ с протонированными аминокетонами КНМЦ. Снижение мутности в данном случае не вызвано разбавлением, поскольку, как следует из рис. 1, б, кривая 1, при разбавлении водой оптическая плотность системы не изменяется.

Факт того что уменьшение мутности вызвано не разрушением комплекса, а его растворением, подтверждают и данные табл. 1, свидетельствующие, что действительно добавление к гидрозоль нерастворимого комплекса Na-САЦ–КНМЦ избытка полимера вызывает увеличение размера частиц. При этом он превышает размер частиц в растворах индивидуального полимера с концентрацией, соответствующей его парциальной концентрации в гидрозоле комплекса (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что при достижении соотношения Na-САЦ : КНМЦ = 3 : 1 размер частиц комплекса практически перестает изменяться, что обусловлено насыщением протонированных аминокетона КНМЦ, способных взаимодействовать с полимером.

Т а б л и ц а 1. Средний гидродинамический размер частиц комплексов Na-САЦ : КНМЦ в гидрозолях и надмолекулярных образований Na-САЦ в водном растворе, определенный методом лазерной дифракции

Table 1. Average hydrodynamic particle size of the Na-SAC : CNMC complexes in hydrosols and supramolecular structures of Na-SAC in aqueous solution measured by laser diffraction

Номер опыта	Средний размер частиц, нм		
	Na-САЦ : КНМЦ, моль-звено/моль	гидрозоль Na-САЦ : КНМЦ	раствор Na-САЦ с парциальной концентрацией по отношению к гидрозолю комплекса Na-САЦ : КНМЦ
1	1,2 : 1,0	350	250
2	2,0 : 1,0	380	250
3	3,0 : 1,0	395	235
4	4,0 : 1,0	390	230

Определение размеров частиц комплексов, образуемых Na-САЦ с КНМЦ и КПРМЦ в водной среде, полученных при взаимодействии растворов разной концентрации, показало, что чем больше концентрация растворов, тем больше размер частиц. Так, с ростом концентрации раствора полимера от 0,02 до 0,16 моль-звено/дм³ размер частиц увеличивается от 20 до 45 мкм. При этом для системы Na-САЦ–КНМЦ прямое титрование обеспечивает получение частиц большего размера, чем обратное, поскольку аминокетона одной и той же молекулы АБ могут в первом случае взаимодействовать с сульфатными группами, принадлежащими различным макромолекулам Na-САЦ, и таким образом осуществлять их сшивку. Во втором случае число контактов этих комплементарных групп уменьшается. Действительно, средний размер частиц в суспензиях КНМЦ–Na-САЦ при обратном способе смешения компонентов составил всего 0,5 мкм. Как следует из рис. 2, кинетика роста частиц также зависит от способа смешения компонентов. При обратном способе частицы конечного размера образуются сразу, а при прямом – для начала заметного роста требуется не менее 15 мин (рис. 2, а). В то же время гранулометрический анализ суспензий комплексов КПРМЦ–Na-САЦ показал, что для них усредненный размер частиц не так сильно зависит от порядка смешения и составляет 80–100 мкм (рис. 2, б), что больше, чем в случае КНМЦ.

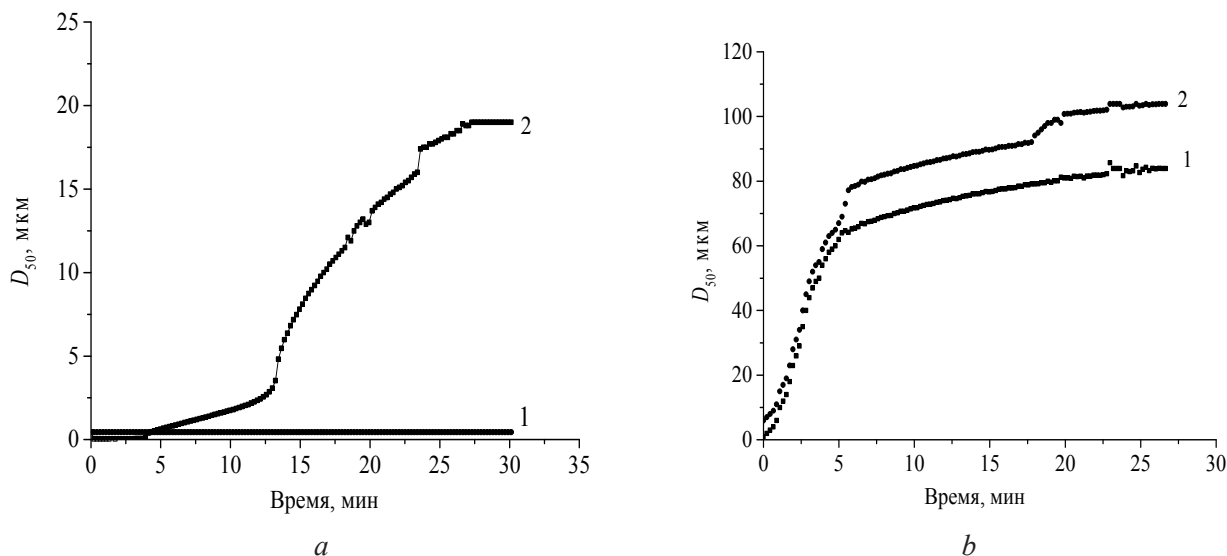


Рис. 2. Кинетические кривые роста частиц комплексов для систем: *a* – Na-САЦ–КНМЦ и *b* – Na-САЦ–КПРМЦ соответственно прямое (2) и обратное (1) титрование

Fig. 2. Kinetic curves of complex particle growth for the systems: *a* – Na-SAC–CNMC and *b* – Na-SAC–CPRMC, direct (2) and reverse (1) titration, respectively

Здесь следует также отметить, что определение содержания в комплексе бактериологически активного АБ методом диффузии в агар показало (табл. 2), что обратный порядок смешения компонентов обеспечивает содержание КНМЦ в комплексе почти на 10 мас.% выше, чем прямой, а в случае КПРМЦ различие отсутствует, что также было подтверждено результатами химического анализа и соответствует составу комплексов, установленному методом коллоидного титрования.

Таблица 2. Содержание бактериологически активной формы антибиотиков в комплексе

Table 2. Content of the bacteriologically active form of antibiotics in the complex

Метод получения	Содержание АБ, мас.%
Комплекс КНМЦ–Na-САЦ	
Прямой	43,8±0,9
Обратный	52,3±0,5
Комплекс КПРМЦ–Na-САЦ	
Прямой	35,4±0,4
Обратный	35,9±0,5

Визуализация частиц комплексов КНМЦ с Na-САЦ была осуществлена с помощью метода СЭМ. Как следует из рис. 3, *a–в*, где приведены микрофотографии поверхности пленок, полученных из суспензий комплексов, нанесенных на стеклянную подложку, при удалении дисперсионной среды частицы комплекса объединяются в крупные сферические агрегаты с размером от 2 до 8 мкм в случае прямого метода получения и менее 1 мкм в случае обратного. Эти сферические частицы аналогичны сферическим надмолекулярным структурам, которые формируются в растворах Na-САЦ [14].

Методом ММФ94 были также оптимизированы структуры комплексов КМНЦ и КПРМЦ с Na-САЦ в соответствии с экспериментально установленными составами. Как следует из рис. 4, структура нерастворимых комплексов АБ с Na-САЦ формируется путем связывания нескольких цепей полимера молекулами АБ и процесс завершается выпадением сшитого полимера в осадок.

На состав полимерных солей антибиотика существенное влияние оказывает pH среды синтеза. С уменьшением pH увеличивается содержание максимально протонированной формы антибиотика, соответственно большее число аминогрупп может взаимодействовать с сульфатными

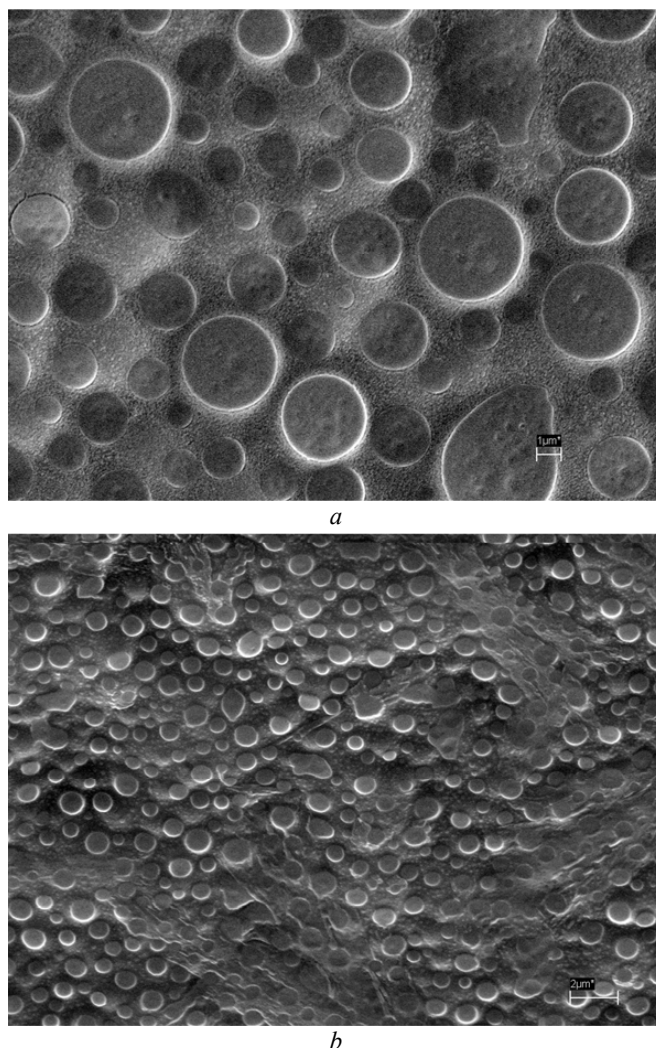


Рис. 3. Сканирующие электронные микрофотографии поверхности пленок, образующихся из дисперсий частиц комплексов Na-САЦ с КНМЦ при прямом (*a*) и обратном (*b*) порядке смешения компонентов после удаления дисперсионной среды

Fig. 3. SEM images of the surface of the films formed from dispersions of Na-SAC : CMNC complex particles with direct (*a*) and reverse (*b*) order of components mixing after removal of the dispersion medium

группами полимера. Например, при pH 1,2, когда в протонированном состоянии находятся все четыре аминогруппы КНМЦ, молярное отношение КНМЦ : Na-САЦ составляет 1 : 2,9, а при pH 7,5 – 1 : 1. Аналогичная зависимость состава комплексов от pH была установлена и для АМКЦ и КПРМЦ (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют, что с КПРМЦ и АМКЦ связывается большее количество макромолекул полимера, чем с КНМЦ, что можно объяснить присутствием большего числа доступных для взаимодействия первичных аминогрупп (их 5), а также амидных групп, а в случае АМКЦ еще и гидроксильных групп, способных образовывать с полимером водородные связи. В частности, для КПРМЦ был установлен интересный факт образования при смешении растворов Na-САЦ с концентрацией $> 0,05$ моль/дм³ не твердых отдельных частиц комплекса, а такой физической формы комплекса, которая напоминает полимер в вязкотекучем состоянии, т. е. необратимо деформируется при приложенном напряжении. Это свидетельствует о более редкой сшивке макромолекул полимера молекулами антибиотика.

В то же время цефалоспориновые антибиотики, которые имеют всего 1–2 аминогруппы в своем составе, с Na-САЦ образуют растворимые комплексы, поскольку в данном случае отсутствуют условия для сшивки цепей полимера [14].

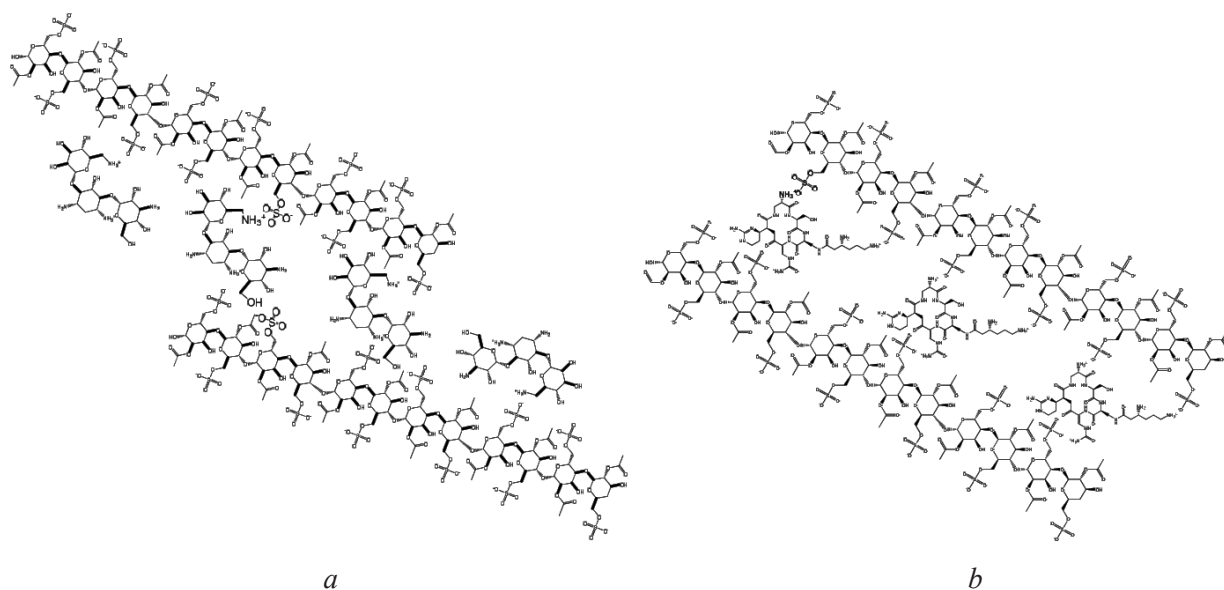


Рис. 4. Схема взаимодействия двух фрагментов цепи Na-САЦ, состоящих из 6 целлобиозных звеньев с мономерными молекулами КНМЦ (а) и КПРМЦ (b)

Fig. 4. Scheme of interaction of two Na-SAC chain fragments consisting of 6 cellobiotic units with monomeric molecules of CNMC (a) and CPRMC (b)

Т а б л и ц а 3. Составы комплексов КПРМЦ и АМКЦ с Na-САЦ при различных значениях рН

Table 3. Compositions of CPRMC and AMCC complexes with Na-SAC at different pH values

Условия титрования	рН	Состав комплекса RGH : Na-САЦ
Прямое	1,2	1 : 4
	6,0	1 : 2
	7,5	1 : 1
Обратное	6,0	1 : 2
Состав комплекса АМКЦ : Na-САЦ		
Прямое	1,2	1 : 3
	6,0	1 : 2
	7,5	1 : 1
Обратное	6,0	1 : 2

Как было показано ранее [14], солевые формы САЦ образуют с катионогенными антибиотиками комплексы полимер–антибиотик в основном за счет электростатического взаимодействия. Участие сульфатных групп САЦ во взаимодействии с КНМЦ, КПРМЦ и АМКЦ подтвердили данные ИК-спектроскопического исследования пленок. Так, полоса 1219 см^{-1} , характерная для симметричных валентных колебаний группы $-\text{O}-\text{SO}_3^-$, сдвигается до 1226 см^{-1} (КНМЦ–Na-САЦ) и 1243 см^{-1} (АМКЦ–Na-САЦ), что связано с заменой катиона натрия на катион NH_3^+-R антибиотика [15]. В случае КПРМЦ в спектре комплекса наблюдается сдвиг полосы $\delta(\text{N-H})$ 1655 до 1660 см^{-1} соответственно. В спектре комплекса АМКЦ–Na-САЦ появляется интенсивная полоса 1528 см^{-1} , которой нет у его индивидуальных компонентов и проявляются сильные водородные связи в области $2800\text{--}2300\text{ см}^{-1}$.

Комплексы КНМЦ–Na-САЦ, полученные разными способами, а также таблетированные лекарственные формы на основе АУ были протестированы на музейной культуре микобактерий туберкулеза *M. Tuberculosis*. В результате установлено, что КНМЦ, связанный в комплекс, превышает активность стандартного (инъекционного) КНМЦ (при минимальной подавляющей концентрации 30 мг/мл) в 2 раза (концентрация действующего вещества составила всего 15 мг/мл). Аналогичным действием обладают и таблетированные лекарственные формы, содержащие КНМЦ, иммобилизованный на АУ.

Заключение. Аминогликозидные антибиотики КНМЦ и АМКЦ, а также гликопротеиновый антибиотик КПРМЦ применяются в стандартной комплексной терапии туберкулеза только парентерально вследствие того, что будучи высокополярными соединениями, за счет наличия в молекулах протонированных аминогрупп не всасываются из ЖКТ при отсутствии повреждений его слизистой оболочки. Электростатическое комплексообразование с солевой формой сульфата-ацетата целлюлозы позволяет перевести их в водонерастворимую гидрофобную форму. Размер частиц и состав комплексов можно регулировать за счет концентрации и pH растворов компонентов, а также порядка их смешения. Антибиотик в комплексе и в композиции с АУ не только сохраняет бактериологическую активность в отношении микобактерий туберкулеза по сравнению со стандартной инъекционной формой, что было показано на примере КНМЦ, но и превосходит ее. Можно предположить, что комплексообразование переводит КНМЦ из димерной в мономерную форму. Энергии образования димера КНМЦ и его комплекса с целлобиозным звеном Na-САЦ, полученные квантово-химическим расчетом, составляют соответственно 518 и 530,5 ккал/моль. Можно предположить, что при этом протонированные аминогруппы, которые затрудняют проникновение АБ через мембраны эпителиального слоя ЖКТ, электростатически взаимодействуют с сульфатными группами полимера, а гидроксильные группы АБ, которые участвовали при образовании димера в водородных связях, освобождаются для взаимодействия с белками переносчиками, которые обеспечивают транспорт АБ через мембранные белковые каналы.

Полученные результаты позволяют рекомендовать полимерную соль КНМЦ с Na-САЦ для создания новой лекарственной формы для перорального применения и замены его инъекционной формы.

Список использованных источников

1. Туберкулез. Основные факты [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. – Дата доступа: 10.07.2019.
2. Absorption of orally administered neomycin and kanamycin: with special reference to patients with severe hepatic and renal disease / С. М. Kunin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1960. – Vol. 262, № 8. – P. 380–385. <https://doi.org/10.1056/NEJM196002252620802>
3. Pandey, R. Oral nanoparticle-based antituberculosis drug delivery to the brain in an experimental model / R. Pandey, G. K. Khuller // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 57, № 6. – P. 1146–1152. <https://doi.org/10.1093/jac/dk1128>
4. Bатырбеков, Е. О. Synthetic and natural polymers as drug carriers for tuberculosis treatment / Е.О. Bатырбеков, R. Isakov, B.A. Zhubanov // *Macromolecular Symposia / Wiley Online Library*. – 1998. – Vol. 127. – P. 251–256. <https://doi.org/10.1002/masy.19981270132>
5. Black, H. R. Absorption, excretion and metabolism of capreomycin in normal and diseased states / H. R. Black, R. S. Griffith, A. M. Peabody // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1966. – Vol. 135, № 2. – P. 974–982. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1966.tb45538.x>
6. Kreis, B. Kanamycin toxicity in adults / B. Kreis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1966. – Vol. 132, № 2. – P. 957–967. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1966.tb43019.x>
7. Robust polymeric nanoparticles for the delivery of aminoglycoside antibiotics using carboxymethyl-dextran-b-poly (ethyleneglycols) lightly grafted with n-dodecyl groups / G. M. Soliman [et al.] // *Soft Matter*. – 2010. – Vol. 6, № 18. – P. 4504–4514. <https://doi.org/10.1039/c0sm00316f>
8. Unilamellar vesicles as potential capreomycin sulfate carriers: preparation and physicochemical characterization / S. Giovagnoli [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 549–560. <https://doi.org/10.1208/pt040469>
9. Drug delivery systems for tuberculosis treatment / Е.О. Bатырбеков [et al.] // *Polymer International*. – 1997. – Vol. 43, № 4. – P. 317–320. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0126\(199708\)43:4<317::AID-PI741>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0126(199708)43:4<317::AID-PI741>3.0.CO;2-W)
10. Кулешова, С. И. Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар / С. И. Кулешова // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2015. – № 3. – С. 13–17.
11. Клиническое руководство по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения / Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск: Белсэнс. – 2013.
12. Moshkevich, S. A. Polyelectrolyte kanamycin and isoniazid complexes with carboxymethyl-sephadex / S. A. Moshkevich, O. V. Shipunova, B. A. Zhubanov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1986. – Vol. 20, № 8. – P. 558–561. <https://doi.org/10.1056/10.1007/BF00757636>
13. Protonation of kanamycin A: Detailing of thermodynamics and protonation sites assignment / Y. Fuentes-Martínez [et al.] // *Bioorganic chemistry*. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2010.04.00>
14. Растворимые полимерные комплексы цефтриаксона и цефотаксима с солевыми формами сульфата ацетата целлюлозы и их адсорбция на угольных сорбентах / Т. А. Савицкая [и др.] // *Высокомолекулярный соед. Сер. А*. – 2019. – № 3. – С. 209–221.
15. Puius, Y. A. Crystal structure, conformation, and absolute configuration of kanamycin A / Y. A. Puius, T. H. Stievater, T. Skikrishnan // *Carbohydrate Research*. – 2006. – Vol. 341, № 17. – P. 2871–2875. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.09.008>

References

1. Tuberculosis. The main facts. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (accessed 10 July 2019).
2. Kunin M. C., Chalmers T. C., Leevy C. M., Sebastyen S. C., Lieber C. S., Finland M. Absorption of orally administered neomycin and kanamycin: with special reference to patients with severe hepatic and renal disease. *New England Journal of Medicine*, 1960, vol. 262, no. 8, pp. 380–385. <https://doi.org/10.1056/NEJM196002252620802>
3. Pandey R., Khuller G. K. Oral nanoparticle-based antituberculosis drug delivery to the brain in an experimental model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, vol. 57, no. 6, pp. 1146–1152. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl128>
4. Batyrbekov E. O., Iskakov R., Zhubanov B. A. Synthetic and natural polymers as drug carriers for tuberculosis treatment. *Macromolecular Symposia*, 1998, vol. 127, pp. 251–256. <https://doi.org/10.1002/masy.19981270132>
5. Black H. R., Griffith R. S., Peabody A. M. Absorption, excretion and metabolism of capreomycine in normal and diseased states. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1966, vol. 135, no. 2, pp. 974–982. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1966.tb45538.x>
6. Kreis B. Kanamycin toxicity in adults. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1966, vol. 132, no. 2, pp. 957–967. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1966.tb43019.x>
7. Soliman G. M., Szychowski J., Hanessian S., Winnik F. M. Robust polymeric nanoparticles for the delivery of aminoglycoside antibiotics using carboxymethyl-dextran-b-poly (ethyleneglycols) lightly grafted with n-dodecyl groups. *Soft Matter*, 2010, vol. 6, no. 18, pp. 4504–4514. <https://doi.org/10.1039/c0sm00316f>
8. Giovagnoli S., Blasi P., Vescovi C., Fardella G., Chiappini I., Perioli L., Ricci M., Rossi C. *AAPS PharmSciTech*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 549–560. <https://doi.org/10.1208/pt040469>
9. Batyrbekov E. O., Rukhina L. B., Zhubanov B. A., Bekmukhamedova N. F., Smailova G. A. Drug delivery systems for tuberculosis treatment. *Polymer International*, 1997, vol. 43, no. 4, pp. 317–320. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0126\(199708\)43:4<317::aid-pi741>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0126(199708)43:4<317::aid-pi741>3.0.co;2-w)
10. Kuleshova S. I. Determination of antibiotic activity by agar diffusion. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = News of Scientific Center for Expertise of Medical Products*, 2015, no. 3, pp. 13–17 (in Russian).
11. Gurevich G. L., Gilevich L. A., Astrovko A. P., Rusovich V. Z. *Clinical guidelines for organizing and conducting anti-tuberculosis activities in outpatient health care organizations*. Minsk, Belsens Publ., 2013. 100 p. (in Russian).
12. Moshkevich S. A., Shipunova O. V., Zhubanov B. A. Polyelectrolyte kanamycin and isoniazid complexes with carboxymethyl-sephadex. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1986, vol. 20, no. 8, pp. 558–561. <https://doi.org/10.1056/10.1007/BF00757636>
13. Fuentes-Martínez Y., Godoy-Alcántar C., Medrano, Dikiy A., Yatsimirsky A. K. Protonation of kanamycin A: Detailing of thermodynamics and protonation sites assignment. *Bioorganic chemistry*, 2010, vol. 38, no. 4, pp. 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2010.04.003>
14. Savitskaya T. A., Shakhno E. A., Grinshpan D. D., Ivashkevich O. A. Soluble polymer complexes of ceftriaxone and cefotaxime with cellulose acetate sulphate salt forms and their adsorption on activated carbons. *Polymer Science, Series A*, 2019, vol. 61, no. 3, pp. 274–286. <https://doi.org/10.1134/s0965545x1903012x>
15. Puius Y. A., Stievater T. H., Skikrishnan T. K. Crystal structure, conformation, and absolute configuration of kanamycin A. *Carbohydrate Research*, 2006, vol. 341, no. 17, pp. 2871–2875. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.09.008>

Информация об авторах

Савицкая Татьяна Александровна – канд. хим. наук, доцент, зам. декана. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: savitskaya@bsu.by

Шахно Екатерина Александровна – мл. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: millona@mail.ru

Гриншпан Дмитрий Давидович – д-р хим. наук, профессор, зав. лаб. Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: grinshpan@bsu.by

Ивашкевич Олег Анатольевич – академик, д-р хим. наук, профессор, первый проректор. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: IvashkevichO@bsu.by

Information about the authors

Tatsiana A. Savitskaya – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Vice-dean. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: savitskaya@bsu.by

Katsiaryna A. Shakhno – Junior Researcher. Research Institute for Physical and Chemical Problems, Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: millona@mail.ru

Dzmitry D. Hrynshpan – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Research Institute for Physical and Chemical Problems, Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: grinshpan@bsu.by

Oleg A. Ivashkevich – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Vice-Rector. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: IvashkevichO@bsu.by