**Изучение эффективности связывания и структуры комплексов меропенема с производными β-циклодекстрина, а также стабильности водных растворов препарата**

***Якупова Л.Р., Скуредина А.А., Копнова Т.Ю., Кудряшова Е.В.***

*Студент, 5 курс специалитета*

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: Yakupova.Linara@mail.ru*

Ввиду широкого спектра антибактериальной активности востребованными средствами при лечении бактериальных заболеваний являются препараты группы карбопенемов, в частности меропенем (МП), который применяется в отношении мульти резистентных бактерий. Однако использование данного средства в медицине осложнено рядом недостатков, таких как ограниченная растворимость, низкая биодоступность и высока подверженность гидролитическому разложению [1]. Улучшение физико-химических характеристик антибактериальной молекулы и увеличение стабильности можно достигнуть путем создания систем доставок. Перспективными носителями являются циклодекстрины (ЦД), которые хорошо зарекомендовавших себя в качестве лигандов, способных улучшать свойства препаратов за счет формирования комплексов типа «гость-хозяин», и полимеры на их основе. Целью настоящей работы является изучение процесса комплексообразования МП с производными ЦД (метил-ЦД (МЦД) и гидроксипропил-ЦД (ГПЦД)) и синтез полимеров на его основе с различными сшивающими агентами в качестве носителей АМ.

Методом ИК-спектроскопии Фурье показано, что процесс комплексообразования между МП и производными ЦД приводит к уменьшению интенсивности пика 1615 см-1, соответствующего колебаниям связи С=О третичного амида в ИК спектре МП, при увеличении мольного избытка ЦД. Рассчитанные методом Скетчарда Kdis демонстрируют, что взаимодействие МП протекает более эффективно в случае ГПЦД, по сравнению с МЦД (Kdis равны 9,4×10-3 и 9,4×10-3 М соответственно, рН=7,4), что, по-видимому, обусловлено природой взаимодействий между МП и ЦД, превалирующий вклад в которые вносят водородные связи. В данной работе также синтезированы полимеры на основе ГПЦД с лимонной кислотой (ЛК), янтарным ангидридом (ЯА) и гексаметилендиизоцианатом (ГМД) в качестве сшивающих агентов, их структура охарактеризована методами ЯМР, РФА и ИК-спектроскопии Фурье. Установлено, что за стабильностью препарата можно следить по изменению в УФ-спектре МП, так как свежеприготовленный раствор МП имеет максимум поглощения при 297 нм, в то время, как хранившийся 2 месяца препарат в УФ-спектре имеет два малоинтенсивных пика при 269 и 333 нм. Установлено, что МП деградирует за 9 дней > 30%, полимер с ЛК-ГПЦД ускоряет гидролиз в 3 раза, что может быть связано с снижением значения рН среды из-за наличия свободных карбоксильных групп в структуре полимера. Напротив, полимер с ГМД увеличивает стабильность на 20%. Исследована кинетика высвобождения МП из полимерных носителей методом равновесного диализа. Установлено, что все полимеры замедляют процесс высвобождения МП, что особенно ярко проявляется в случае ГПЦД-ГМД: за 2 часа высвобождается менее 70% препарата. Полученные данные позволят усовершенствовать характеристики исследованных препаратов и вывести на новый уровень методы борьбы с бактериальными заболеваниями.

*Работа выполнена в рамках реализации гранта РНФ 22-24-00604, с использованием оборудования (ИК-Фурье-спектрометр Bruker Tensor 27, NTEGRA II и КД-спектрометр) по программе развития МГУ.*

**Литература**

1. Mendez A., Chagastelles P. Thermal and alkaline stability of meropenem: Degradation products and cytotoxicity // Int. jour. of pharm. 2008. Vol. 350. P. 95-102.