

АДСОРБЦІЯ АНТИБІОТИКІВ МАКРОЛІДНОГО РЯДУ НА ВИСОКОДИСПЕРСНОМУ КРЕМНЕЗЕМІ

Н.Ф. Слишик, В.П. Гончарик, В.О. Касперський

*Інститут хімії поверхні Національної академії наук України
вул. Ген. Наумова 17, 03680, Київ-164*

Досліджено адсорбцію еритроміцину та азитроміцину на дисперсному кремнеземі в залежності від рН середовища та концентрації NaCl. Максимальна адсорбція досягається при рН 8–10. Одержані дані свідчать про іонний механізм взаємодії протонованих форм антибіотиків із дисоційованими силанольними групами кремнезему в слабколужному середовищі та утворення водневого зв'язку в слабкокислому. Досліджені антибіотики легко десорбуються з поверхні дисперсного кремнезему фізіологічним розчином (0,9 % NaCl) і практично не десорбуються водою.

The adsorption of erythromycin and azithromycin on the high disperse silica has been examined as dependent on solution pH value and NaCl concentration. Maximum adsorption took place at pH 8–10. The results obtained testify an ionic mechanism of interaction of the protonated forms of antibiotics with dissociated silanol groups in weak basic solution and hydrogen bond formation in weak acidic one. The antibiotics studied are easily desorbed from silica surface with physiological solution (0,9 % NaCl) and are not desorbed practically with water.

Вступ

Останнім часом інтенсивно проводяться дослідження по створенню композиційних лікарських препаратів на основі високодисперсного пірогенного кремнезему, що характеризується широким спектром детоксикуючої дії, та антибактеріальних засобів, зокрема антибіотиків тетрациклінового та макролідного рядів. Такі лікарські композити являють інтерес для дерматології та хірургії. Необхідною умовою створення антибактеріального композиту з ефективною дією є зворотність адсорбції антибіотиків на поверхні високодисперсного кремнезему.

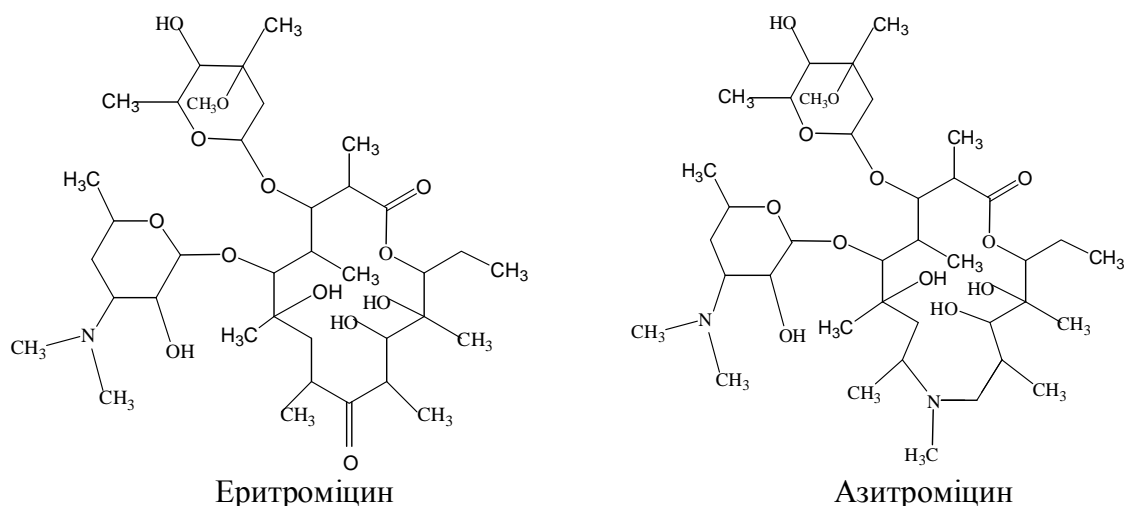
Еритроміцин та азитроміцин належать до антибіотиків макролідного ряду, характерною ознакою котрих є наявність у їх молекулярних структурах макроциклічного лактонового кільця, зв'язаного з двома вуглеводневими залишками, зокрема, з цукром кладинозою та аміноцукром дезозаміном. Останній надає макролідам властивостей слабкої основи. Еритроміцин належить до групи 14-членних макролідів, лактонове кільце котрих складається з 14 атомів. Азитроміцин є поки що єдиним представником групи 15-членних антибіотиків, містить третинний азот також у кільці і є двоосновним.

В попередній роботі [1] нами вивчено адсорбцію тетрацикліну та метацикліну на кремнеземі. Метою даної роботи є дослідження адсорбції антибіотиків макролідного ряду, зокрема, еритроміцину та азитроміцину на високодисперсному кремнеземі.

Експериментальна частина

Адсорбцію вивчали в статичних умовах. Для цього до 20 мл розчину антибіотика певної концентрації додавали кремнезем (0,25–0,5 г), суспензію час від часу перемішували

протягом 1 год. і центрифугували за допомогою центрифуги ОП_н 8УХЛ 42. Десорбцію вивчали шляхом заміни певного об'єму рівноважного розчину водою, витримування суспензії протягом години при перемішуванні для встановлення нової рівноваги і подальшого центрифугування. Проводили 7 циклів десорбції. Концентрацію еритроміцину в розчинах визначали колориметричним методом за реакцією еритроміцину із сірчаною кислотою [2]. Використовували фотоколориметр КФК–2, світлофільтр із максимумом світлопропускання при 400 нм і кювету завтовшки 1 см. Використовували високодисперсний кремнезем із питомою поверхнею 300 м²/г, попередньо прожарений протягом 2 год. при 450°C та еритроміцин і азитроміцин в основних формах.



Результати та їхнє обговорення

Біологічна активність, а також деякі фізико-хімічні властивості (в'язкість, поверхневий натяг, основність) розчинів макролідів у воді й органічних розчинниках у значній мірі визначаються особливостями структури і міжмолекулярною взаємодією з розчинниками. Встановлено, зокрема [3], що на структуру молекули еритроміцину найбільш сильно впливають локальні взаємодії з утворенням водневого зв'язку за участю протондонорних гідроксильних груп та протоноакцепторних центрів – атомів кисню й азоту. Взаємне розміщення функціональних груп у молекулі еритроміцину, як і азитроміцину, також сприяє утворенню внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, що блокує активні центри, здатні взаємодіяти з розчинником. За рахунок утворення водневого зв'язку між карбонілом складноєфірної групи однієї молекули еритроміцину з гідроксильною групою іншої молекули можуть утворюватися асоціати. Реальна структура таких систем визначається конкуренцією між різними типами внутрішньо– та міжмолекулярних водневих зв'язків, що перебувають у динамічній рівновазі.

У водному середовищі відбувається протонізація еритроміцину, причому місцем протонування є третинний атом азоту [3]. Азитроміцин містить два третинних атоми азоту і титрується кислотою як двохосновний. Для еритроміцину в літературі [4] наведено значення $pK = 8,6$ в 66 %-ному розчині диметилформаміду. За даними рН-метричного титрування, pK еритроміцину у водному розчині дорівнює 8,67, а азитроміцину - $pK_1=8,19$ і $pK_2=9,47$. Враховуючи наявність у молекулах еритроміцину та азитроміцину таких функціональних груп, як третинний азот, гідроксильних і кетонних груп, можна припустити, що макроліди будуть взаємодіяти з високодисперсним кремнеземом, який має на поверхні схильні до дисоціації силанольні групи.

Адсорбція еритроміцину та азитроміцину на дисперсному кремнеземі з буферних розчинів описується ізотермами Ленгмюра (рис. 1, 2). При підвищенні рН розчину

адсорбція антибіотиків зростає. Очевидно, має місце взаємодія протонуваних форм макролідів з дисоційованими силанольними групами кремнезему, концентрація яких із підвищенням рН зростає. Швидке досягнення граничної адсорбції азитроміцину, на відміну від адсорбції еритроміцину, обумовлене, очевидно, більшим зарядом протонуваних молекул азитроміцину, і отже, міцнішим зв'язком із негативно зарядженою поверхнею кремнезему.

Вивчення залежності адсорбції еритроміцину на дисперсному кремнеземі від рН у більш широкому інтервалі його значень вказує на наявність двох областей рН (рис. 3), у яких взаємодія еритроміцину із сорбентом може здійснюватись за різними механізмами. На рис. 3 видно, що в слабкокислому середовищі (рН < 6) адсорбція еритроміцину та азитроміцину не залежить від рН. В цих умовах макроліди існують у протонуваних формах, а силанольні групи кремнезему практично недисоційовані; очевидно, утворюються водневі зв'язки між карбонільними групами еритроміцину та недисоційованими силанольними групами кремнезему. На відсутність іонного зв'язку в слабкокислому середовищі вказує той факт, що адсорбція макролідів не залежить від концентрації електроліту в цих умовах (рис. 4). При підвищенні рН середовища від 6 до 8 спостерігається різке зростання адсорбції макролідів, зумовлене, очевидно, зростанням концентрації дисоційованих силанольних груп кремнезему; отже, можна припустити, що взаємодія еритроміцину з кремнеземом у цих умовах здійснюється за іонним механізмом. При значеннях рН > 8 для еритроміцину і рН > 9 для азитроміцину спостерігається зниження адсорбції макролідів, обумовлене зниженням частки протонуваних форм макролідів.

Наведені вище міркування узгоджуються з характером впливу концентрації NaCl у розчині на адсорбцію еритроміцину. Як випливає з рис. 4, із зростанням концентрації хлористого натрію до ~0,05 моль/л при рН 9,18 адсорбція еритроміцину істотно знижується. Така залежність може слугувати опосередкованим підтвердженням іонного механізму адсорбції еритроміцину на кремнеземі. Іони натрію конкурують із протонуваною молекулою еритроміцину за дисоційовані силанольні групи кремнезему і це призводить до зменшення адсорбції антибіотика.

В таблиці наведено величини граничної адсорбції азитроміцину та взяті з літератури [5] значення концентрації дисоційованих силанольних груп на дисперсному кремнеземі в залежності від рН. При рН 7,2–8,2, що відповідає іонній взаємодії адсорбата з адсорбентом, на кожен адсорбовану молекулу азитроміцину припадає дві дисоційовані силанольні групи, тобто стерично можливий контакт кожного протонуваного атома азоту молекули азитроміцину з дисоційованими силанольними групами. При рН 4,8, навпаки, на одну дисоційовану силанольну групу припадає близько двох молекул азитроміцину, що також є відченням утворення водневого зв'язку в слабкокислому середовищі.

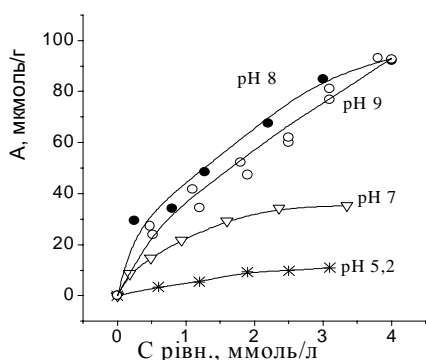


Рис. 1. Ізотерми адсорбції еритроміцину на кремнеземі з буферних розчинів.

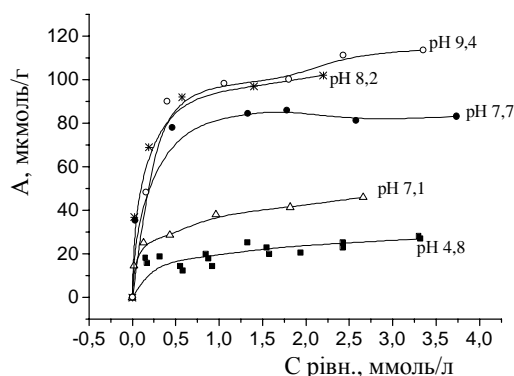


Рис. 2. Ізотерми адсорбції азитроміцину на кремнеземі з буферних розчинів.

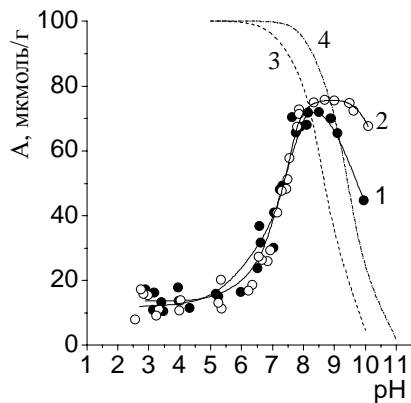


Рис. 3. Вплив рН на адсорбцію кремнеземом еритроміцину (1) та азитроміцину (2); (3, 4) - вміст протонуваних форм антибіотиків відповідно.

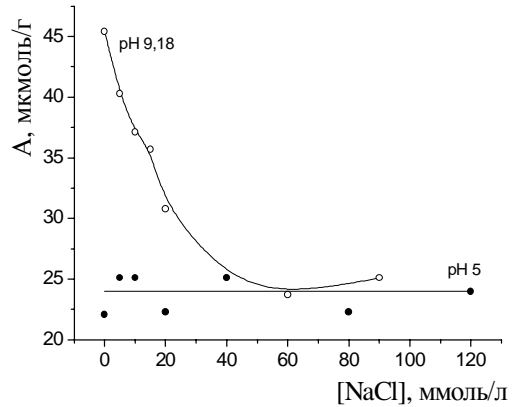


Рис. 4. Вплив концентрації NaCl на адсорбцію кремнеземом еритроміцину при різних рН розчину.

Таблиця. Вплив рН на адсорбцію азитроміцину (A) та концентрацію [5] дисоційованих силанольних груп на високодисперсному кремнеземі

рН	A, ммоль/г	[SiO ⁻]	A/[SiO ⁻]
4,8	0,027	0,017	1,6
7,7	0,086	0,19	0,45
8,2	0,100	0,25	0,40

Експериментально встановлено, що еритроміцин та азитроміцин легко десорбуються з поверхні дисперсного кремнезему фізіологічним розчином (0,9% NaCl) і практично не десорбуються водою (рис. 5), що узгоджується з іонним механізмом адсорбції макролідів.

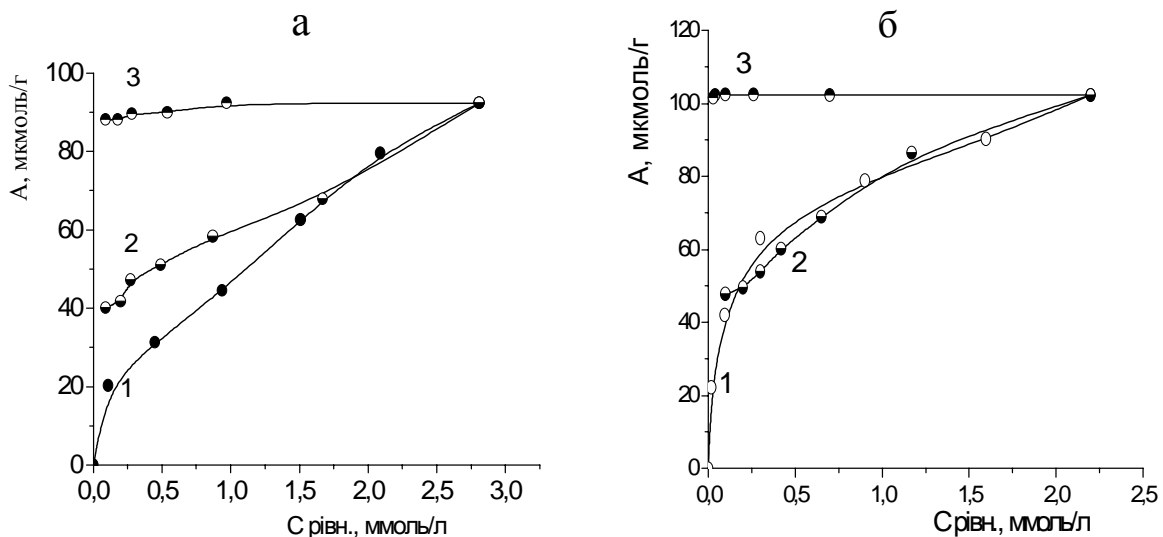


Рис. 5. Ізотерми адсорбції (1), десорбції розчином 0,9% NaCl (2) та водою (3) еритроміцину (а) та азитроміцину (б).

Висновки

Адсорбція еритроміцину та азитроміцину відбувається за рахунок іонної взаємодії протонуваних форм макролідів у слабколужному середовищі і за рахунок утворення водневих зв'язків у слабкокислому. Сорбовані макроліди практично не десорбуються водою і легко десорбуються фізіологічним розчином (0,9% NaCl).

Література

1. Слишик Н.Ф., Гончарик В.П., Касперський В.О., Кожара Л.І. Адсорбція антибіотиків тетрациклінового ряду на високодисперсному кремнеземі // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 1. – С.82-86.
2. Гусева А.Н., Муханова Л.И. Определение бензилпенициллина калиевой соли, эритромицина и нистатина в лекарственных формах // Фармация. – 1974. – № 6. – С.20-25.
3. Гусакова Г.В., Денисов Г.С., Смолянский А.Л., Чарыков А.К. Водородная связь и кислотно-основные взаимодействия в растворах эритромицина // Антибиотики. – 1984. – Т. 29, № 8. – С.576–579.
4. Химия антибиотиков / Под ред. М.М. Шемякина. - М.: Изд-во АН СССР. – 1961. – Т. 1. – 616 с.
5. Власова Н.Н., Давиденко Н.К., Шевченко Н.М., Богомаз В.И., Чуйко А.А. Адсорбция тиаминна на високодисперсном кремнеземе // Укр. хим. журн. – 1991. – Т. 57, № 12. – С.1277–1280.