

**УД-26. ПОЛУЧЕНИЕ, СТРУКТУРА И ФАЗОВЫЕ РАВНОВЕСИЯ
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ
ФТОРХИНОЛОНОВОГО АНТИБИОТИКА ЦИПРОФЛОКСАЦИНА
С САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ**

Н. А. Васильев¹, А. П. Воронин², А. О. Суров³

¹ Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, 7

² Институт химии растворов РАН,
153045, Россия, Иваново, ул. Академическая, 1

E-mail: nikitavasilev1995@mail.ru

Большинство хинолонов, используемых в настоящее время в медицине, относятся к подгруппе фторхинолонов, которые отличаются наличием замещения атома фтора на хинолиновом углеродном кольце в положении 6. Благодаря атому фтора молекулы стали более активны и расширился их спектр действия, теперь кроме грамположительных бактерий фторхинолоны действуют и против очень устойчивых грамотрицательных бактерий. Антибиотик ципрофлоксацин (CIP) наиболее широко из всего фторхинолонового ряда применяется в клинической практике, но, как и у большинства молекул этого класса, у молекул ципрофлоксацина низкая водная растворимость и низкая проницаемость через мембраны, что соответствует классу IV по Биофармацевтической классификационной системе. Для выхода ципрофлоксацина на рынок растворимость молекул этого класса улучшают, чтобы требуемая доза могла быть усвоена даже при низкой проницаемости. Коммерческой формой ципрофлоксацина является гидрохлорид моногидрат. Однако влияние эффекта одноименного иона в среде желудочно-кишечного тракта приводит к тому, что растворимость активного фармацевтического ингредиента в этой форме не является оптимальной и может быть повышена за счет образования соли со слабой органической кислотой. В нашей работе рассмотрены методики получения солей ципрофлоксацина с салициловой кислотой (SA), их структуры и фазовые равновесия между ними.

В результате целенаправленного поиска новых кристаллических форм ципрофлоксацина с салициловой кислотой были получены три соли следующего состава: [CIP + SA] (1 : 1), [CIP + SA + H₂O] (1 : 1 : 1) Form 1, [CIP + SA + H₂O] (1 : 1 : 1) Form 2. Кристаллогидраты ципрофлоксацина с салициловой кислотой являются полиморфами, что очень важно для фармацевтики, так как хорошо известно, что полиморфные модификации лекарственных соединений имеют разные физико-химические свойства, в частности разную растворимость.

Для обоих полиморфов были выращены монокристаллы и проведены рентгеноструктурные эксперименты с полной расшифровкой кристаллических структур, существование безводной формы было доказано набором различных физико-химических методов исследования, таких как рентгенофазовый анализ, термический анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии.

Для того чтобы определить границы термодинамической стабильности различных гидратированных форм, было проведено исследование влияния активности воды на фазовые равновесия в системах [CIP + SA] (1 : 1) – [CIP + SA + H₂O] (1 : 1 : 1) Form 1 – [CIP + SA + H₂O] (1 : 1 : 1) Form 2. С этой целью была получена фазовая диаграмма солей при различных значениях активности воды. Для всех солей была определена их растворимость в буферном растворе, имитирующем среду желудка, при pH = 2,00.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-00485 мол_а).