

Подходы к созданию антибактериальных пленочных покрытий на основе хитозана пролонгированного действия

Л. Ф. Зидиханова

Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

Email: zidihanovaliliya@mail.ru

Для изучения подхода получения пленочных антибактериальных покрытий с пролонгированным выходом лекарственного препарата, лишенные проблем, возникающие при использовании индивидуальных антибиотиков, были предоставлены данные кинетики высвобождения лекарственных веществ из пленок в водную среду при температуре 37 °С, изученные методом УФ-спектрофотометрии водных растворов в области максимума поглощения ЛВ, а также количество ЛВ, выделившееся из пленки к моменту времени t , оцененное по калибровочной кривой.

Ключевые слова: матрица-носитель, полимеры, кинетика высвобождения, аддукт.

Введение

Основная задача антибактериальной химиотерапии заключается в избирательном подавлении микроорганизмов без вреда для организма человека в целом. Важнейшие антибактериальные препараты относятся в основном к антибиотикам. К сожалению, в последнее время наблюдается снижение эффективности терапии антибиотиками, обусловленное, в основном, приобретенной резистентностью к ним штаммов бактерий. Применение полимеров, в частности физиологически активных, в качестве матрицы носителя антибиотиков могут решить данную проблему [1]. Перспективным полимером для этой цели является поликатион хитозан, который обладает рядом уникальных свойств, таких как бактериостатичность, способность усиливать регенеративные процессы при заживлении ран, биodeградируемость и др., а также комплексообразующая способность и способность к пленкообразованию [2]. В данной работе рассмотрены некоторые подходы к созданию пленок на основе хитозана (ХТЗ) пролонгированного действия, пригодных для лечения ран различной этиологии.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использованы пленочные образцы ХТЗ производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия) с $M_{sd}=334\ 000$ (ХТЗ-1) и $M_{sd}=120\ 000$ (ХТЗ-2) с антибиотиками цефотаксимом (ЦФТ) и гентамицином (ГМС).

Изучение взаимодействия лекарственных препаратов с ХТЗ проводилось методом УФ- и ИК-спектроскопии. УФ-спектры индивидуальных соединений, а также их смесей снимали на спектрофотометре «UV- VIS Specord M – 40» в области 220–350 нм. Растворителем служила 1% CH_3COOH . ИК спектры пленок и порошков ХТЗ и аддуктов реакции ХТЗ-ЛВ в мольном соотношении 1:1 в вазелиновом масле записывали на спектрофотометре «Specord M – 80» в области 400–3600 cm^{-1} .

Кинетику высвобождения лекарственных веществ из пленок в водную среду при температуре 37°C изучали методом УФ-спектроскопии водных растворов в области максимума поглощения ЛВ. Количество ЛВ, выделившееся из пленки к моменту времени t , оценивали по калибровочной кривой. Момент установления в растворе постоянной концентрации ЛВ считали моментом установления равновесия.

Обсуждение результатов

Исходя из химического строения изучаемых лекарственных соединений [3] можно предположить, что они способны образовывать с ХТЗ полимерные аддукты двух типов – комплексы ХТЗ – антибиотик за счет водородных связей и полимерные соли, образуемые в результате обменного взаимодействия. Образование комплексов будет сопровождаться закреплением некоторого количества лекарственного вещества на полимерной цепи. О том, что комплексообразование посредством водородных связей между изучаемыми лекарственными соединениями и ХТЗ действительно имеет место, свидетельствуют данные УФ- и ИК- спектроскопии. В случае же образования полимерных солей возможность «закрепления» антибиотика на макромолекуле будет определяться растворимостью соли и ее способностью к диссоциации. Так, анионы ЦФТ могут взаимодействовать с ацетатом ХТЗ с образованием солей, которые хорошо растворяются в воде. В случае использования сульфатов ГМ, вследствие двухосновности серной кислоты, можно предположить образование двух типов солей. Во-первых, нерастворимых в воде «двойных» солей – сульфата ХТЗ-ГМ, благодаря образованию которых некоторое количество антибиотика закрепляется на цепи полимера. Во-вторых, солей – нерастворимого в воде сульфата ХТЗ и растворимых ацетатов ГМ.

Данные о количестве антибиотиков в полимерных аддуктах, полученных из растворов в уксусной кислоте, представлены в *табл. 1*. Как видно из представленных данных, наибольшее количество лекарственного препарата закрепляется на макромолекулярной цепи при эквимольном соотношении компонентов в исходном растворе. Однако, пленки ХТЗ с мольным соотношением ХТЗ:лекарственное вещество 1:1 сформировать не удастся в виду их чрезвычайно низкого механического качества. Для уменьшения хрупкости пленок приходится уменьшать количество вводимого антибиотика. Вследствие отклонения соотношения ХТЗ:антибиотик от значений равных 1:1, происходит существенное уменьшение количества антибиотика, удерживаемого полимерной цепью и смещение равновесия в сторону свободных компонентов – ХТЗ и антибиотика.

Фактически это значит, что доля прочно удерживаемого полимерной цепью антибиотика неизбежно уменьшается.

Таблица 1. Количество антибиотика, определенное в аддуктах реакции

С _{СН₃СООН} , г/дл в исходном растворе	Используемый антибиотик	Кол-во антибиотика в аддукте реакции, % масс. от вводимого количества антибиотиков для образцов			
		ХТЗ-1			ХТЗ-2
		Соотношение ХТЗ:антибиотик в исходном растворе 1:1	Соотношение ХТЗ:антибиотик в исходном растворе 1:01	Соотношение ХТЗ:антибиотик в исходном растворе 1:0.01	Соотношение ХТЗ:антибиотик в исходном растворе 1:1
1	ЦФТ	15.9	3.0	0.9	14.1
	ГМС	59.4	28.5	5.7	50.8
10	ЦФТ	6.75	1.1	0.4	48.2
	ГМС	55.8	24.0	5.2	44.8
70	ЦФТ	3.7	0.5	0.1	1.9
	ГМС	40.1	19.6	4.6	39.6

В таблице 2 приведены данные по значениям скорости выхода ГМС из пленочных образцов, сформированных из растворов в уксусной кислоте различной концентрации. Скорость оценивалась только для нерастворимых в воде пленок, поскольку при использовании растворимых пленок выход антибиотика определялся не диффузией лекарственного вещества из набухшей матрицы, а достаточно высокой скоростью растворения пленки.

Таблица 2. Транспортные свойства хитозановых пленок в отношении выхода лекарственного препарата

Концентрация уксусной кислоты г/дл	Используемый антибиотик	Выход, % масс./ ч для образцов хитозана	
		ХТЗ-1	ХТЗ-2
1	ГМС	0.4	0.5
10	ГМС	0.5	1.8
70	ГМС	1.3	2.2

Обращает на себя внимание следующее. Формально видна взаимосвязь между скоростью выхода антибиотиков из хитозановых пленок и их количеством, прочно закреп-

ленном на цепи ХТЗ. Например, при увеличении концентрации уксусной кислоты, используемой в качестве растворителя, количество связанного с полимерной цепью лекарственного препарата уменьшается во всех рассматриваемых нами случаях. Соответственно этому, скорость выхода антибиотиков из нерастворимых в воде пленок увеличивается. Также, при переходе от одного образца ХТЗ-1 (более высокомолекулярного) к другому (с меньшей молекулярной массой), количество антибиотика, удерживаемого хитозановой матрицей уменьшается, и как следствие, наблюдается увеличение скорости выхода лекарственного вещества из пленки.

Эффект влияния количества лекарственного средства, прочно закрепленного на хитозановой матрице, должен ярче всего проявиться при сравнении скоростей выхода антибиотиков аминогликозидного и цефалоспоринового ряда, поскольку количество аддуктов ХТЗ-ГМ существенно больше, чем в том случае, когда в качестве антибиотика выступает ЦФТ. Однако пленки ХТЗ-ЦФТ являются водорастворимыми, а ХТЗ-ГМС – не растворяются в воде и сравнивать их друг с другом некорректно. Понятно, что если пленки в так называемой солевой форме легко растворяются в воде, а на раневой поверхности быстро разлагаются под действием ферментов, то время выделения антибактериального препарата, помещенного в такую хорошо растворимую пленку, будет определяться временем растворения этой пленки на ране. Говорить в этом случае о пролонгированной терапии смысла не имеет. Перевод ХТЗ в водонерастворимую форму позволяет решить эту проблему. Оказалось, что при переводе ХТЗ в нерастворимую форму (путем добавления сульфата натрия), выход антибиотиков цефалоспоринового ряда составляет порядка 4% масс./час. Напомним, что выход ГМС из нерастворимой в воде пленки составлял порядка 0.5% масс./час. Существенное снижение скорости выхода антибиотиков аминогликозидного ряда по сравнению с антибиотиками цефалоспоринового ряда объясняется очевидно именно большим количеством аддукта ХТЗ-антибиотик аминогликозидного ряда.

Принципиально важным представляется тот факт, что с течением времени во всех изученных случаях изменения в спектре поглощения наблюдаются не при длине волны, соответствующей поглощению индивидуального антибиотика, а при длине волны, соответствующей поглощению полимерного комплекса. Это означает, что даже в том случае, когда формируемая пленка формально не растворима в воде, некоторое количество ХТЗ все-таки переходит в водную фазу, где и формирует комплекс с выделяемым из пленки антибиотиком. Таким образом, можно полагать, что в любом случае на раневой поверхности возможно образование *in situ* «полимерного лекарства» – аддукта ХТЗ-лекарственное вещество.

Таким образом, перевод ХТЗ в водонерастворимую форму позволяет получать пленочные антибактериальные покрытия с пролонгированным выходом лекарственного препарата, которые лишены проблем, возникающих при использовании индивидуальных антибиотиков.

Литература

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. // М.: Химия. 1986.
2. Скрябин К. Г., Вихорева Г. А., Варламов В. П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. // М.: Наука, 2002. – 365с.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. // Харьков:Торсинг, Т.2, 1997. – 278с.

Approaches to the creation of antimicrobial film coatings based on chitosan prolonged action

L. F. Zidihanova

Bashkir State University

32 Zaki Validi Street, 450074 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Email: zidihanovaliliya@mai.ru

To study the approach of obtaining the antibacterial film coating with sustained release of the drug, devoid of the problems arising from the use of individual antibiotics were provided the data of the kinetics of release medicinal substances from the films in aqueous environment at 37°C, were studied by UV-spectrophotometry of aqueous solutions in the area of maximum absorption of the LP, as well as the number of LV released from films at time t, estimated from the calibration curve.

Keywords: matrix-media, polymers, release kinetics, adduct.