

Е. И. Кулиш, А. С. Шуршина, С. В. Колесов, Г. Е. Заиков,
С. Н. Русанова

ПЛЕНОЧНЫЕ ПОКРЫТИЯ ХТЗ-ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО

Ключевые слова: хитозан, лекарственное вещество, пленки.

В работе рассмотрены подходы к созданию пленочных материалов на основе ХТЗ для контролируемой подачи лекарственных препаратов-антибиотиков, используемых для лечения ран различной этиологии. Установлено, что лекарственный препарат может распределяться в полимерной матрице двояким образом. Скорость выделения антибиотика из полимерного материала будет определяться как количеством комплексно связанного с ХТЗ лекарственного препарата, так и состоянием полимерной матрицы.

Keywords: chitosan, drug, films.

The paper discusses the approaches to the creation of film-based materials ChT for controlled delivery of drugs, antibiotics used to treat wounds of various etiologies. Found that the drug can be distributed in the polymer matrix in two ways. The release rate of the antibiotic from the resin material is defined as the amount complex ChT with drug and polymer matrix state.

Введение

Внимание исследователей к полимерам, производство которых основано на природных возобновляемых ресурсах, неуклонно возрастает. Одним из представителей этого класса полимеров является хитозан (ХТЗ). Он обладает целым спектром уникальных свойств - это и высокая микробиологическая активность ХТЗ, его биосовместимость с тканями живого организма, способность к биодеградации и т.п. [2]. Эти свойства делают его незаменимым для медицины полимером. Интерес представляет использование ХТЗ в качестве носителя лекарственных веществ (ЛВ). Применение полимерных систем позволяет дозировать и целенаправленно вводить в организм препарат, варьировать время контролируемого высвобождения и т.д. Преимущества использования полимерных производных антибиотиков очевидны в том случае, когда полимер-носитель ЛВ находится в растворимой форме. Однако, не менее важно рассмотреть тот случай, когда полимер выполняет роль матрицы-носителя лекарственного вещества. Термин носитель в данном случае надо понимать в более широком смысле, поскольку с одной стороны лекарственное вещество может быть закреплено собственно на макромолекулярной цепи посредством ковалентных или каких-либо других связей, а с другой - находиться в иммобилизованном состоянии в свободном объеме, образуемым полимерным материалом. В данной работе рассмотрены некоторые подходы к созданию пленочных антибактериальных покрытий на основе ХТЗ и антибиотиков гентамицина и цефотаксима, пригодных для лечения хирургических, ожоговых и вялотекущих ран различной этиологии.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использованы пленочные образцы ХТЗ производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия) с $M_{sd}=334000$, полученные из растворов в уксусной кислоте, с антибиотиком цефалоспоринового ряда - цефотоксима натриевая соль (ЦФТ) и аминогликозидного ряда - гентамицин сульфат (ГМС). Для регулирования растворимости

пленок ХТЗ-антибиотик в воде варьировалась природа аниона при получении солевых форм ХТЗ. В работе были проанализированы следующие пленочные образцы: ацетат хитозана (ХТЗА)-ЦФТ - водорастворимые формы; сульфат хитозана (ХТЗС)-ЦФТ - нерастворимая в воде форма; ХТЗА-гентамицин хлорид (ГМХ) - водорастворимая форма; ХТЗА-ГМС - нерастворимые в воде формы.

Изучение взаимодействия лекарственных препаратов с ХТЗ проводилось согласно методикам, изложенным в [2,3].

Обсуждение результатов

Исходя из химического строения изучаемых лекарственных соединений [4] 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. О том, что комплексобразование посредством водородных связей между изучаемыми лекарственными соединениями и ХТЗ действительно имеет место свидетельствуют данные УФ- и ИК- спектроскопии.

Так, электронный спектр ГМ при его концентрации 10^{-2} моль/л в 1% уксусной кислоте характеризуются наличием одного максимума поглощения при 286 нм. При добавлении в раствор сравнимого количества ХТЗ (который сам в этой области спектра не поглощает), интенсивность пика поглощения увеличивается, а максимум поглощения сдвигается примерно на 4 нм. Спектральные изменения свидетельствуют о влиянии, оказываемом ХТЗ на электронную систему ГМ и образовании комплекса. В случае же ЦФТ максимум поглощения в УФ-спектре при концентрации 10^{-5} моль/л в 1% уксусной кислоте наблюдается при 261 нм. При добавлении в раствор эквивалентного количества ХТЗ, интенсивность пика поглощения ЛВ заметно возрастает, а максимум поглощения bathochromно сдвигается примерно на 5-10 нм. Наблюдаемые изменения

свидетельствуют о воздействии ХТЗ на электронную систему ЛВ и образовании аддуктов.

Образование комплексов будет сопровождаться закреплением некоторого количества лекарственного вещества на полимерной цепи. В случае же образования полимерных солей возможность «закрепления» антибиотика на макромолекуле будет определяться растворимостью соли и ее способностью к диссоциации. Анион ЦФТ может взаимодействовать с поликатионом ХТЗ с образованием соответствующей соли, которая хорошо растворяется в воде. В случае использования сульфата ГМ, вследствие двухосновности серной кислоты, можно предположить образование двух типов солей. Во-первых, нерастворимой в воде «двойной» соли - сульфата ХТЗ-ГМ, благодаря образованию которого некоторое количество антибиотика закрепляется на цепи полимера. Во-вторых, смеси солей - нерастворимого в воде сульфата ХТЗ и растворимого ацетата 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, необходимо учесть тот факт, что 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

Концентрация $C_{H_2SO_4}$ в исходном растворе	Используемый антибиотик	Кол-во антибиотика в аддукте реакции, % масс. от вводимого количества антибиотиков для образцов		
		Соотношение ХТЗ: антибиотик в исходном растворе 1:1	Соотношение ХТЗ: антибиотик в исходном растворе 1:0,1	Соотношение ХТЗ: антибиотик в исходном растворе 1:0,01
1	ЦФТ	15,9	3,0	0,9
	ГМС	59,4	28,5	5,7
10	ЦФТ	6,75	1,1	0,4
	ГМС	55,8	24,0	5,2
70	ЦФТ	3,7	0,5	0,1
	ГМС	40,1	19,6	4,6

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.

Обращает на себя внимание следующее. Видна взаимосвязь между скоростью выхода антибиотика из хитозановых пленок и их количеством, прочно закрепленном на цепи ХТЗ. При увеличении концентрации уксусной кислоты, используемой в качестве растворителя, количество связанного с полимерной цепью лекарственного препарата уменьшается. Соответственно этому, скорость выхода антибиотика из нерастворимых в воде пленок увеличивается.

Таблица 2 - Высвобождение препарата из готовой лекарственной формы (пленки)

Концентрация уксусной кислоты, г/дл	Используемый антибиотик	Выход, % масс./ ч для образцов хитозана
1	ГМС	0,4
10	ГМС	0,5
70	ГМС	1,3

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, при том, что количество прочно связанного с ХТЗ ЦФТ составляет порядка 2% масс (при использовании 1% уксусной кислоты в качестве растворителя и соотношения ХТЗ:ЦФТ в исходном растворе 1:1) (рис.1). Напомним, что выход ГМС из нерастворимой в воде пленки составлял порядка 0,4% 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. При этом обращает на себя внимание тот факт, что и при получении водорастворимой пленки ХТЗА-ГМХ, количество ГМ, прочно закрепленного на цепи полимера хоть и несколько меньше (36,5% масс от исходно введенного количества ГМХ), чем при использовании ГМС, но все равно намного больше, чем при использовании цефалоспориновых антибиотиков.

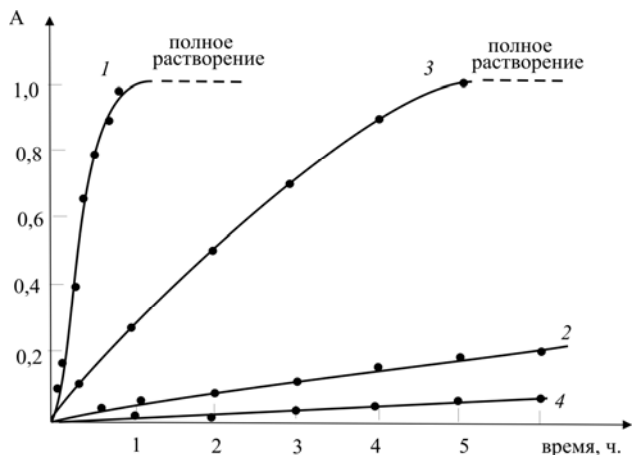


Рис. 1 - Кинетическая кривая выхода ЦФТ (1,2) и ГМ (3,4) из растворимых (1,3) и нерастворимых пленок (2,4)

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 обра-

зом, можно полагать, что в любом случае на раневой поверхности возможно образование *in situ* «полимерного лекарства» -аддукта ХТЗ-лекарственное вещество.

Таким образом, при формировании пленочного покрытия следует исходить из того, что лекарственный препарат может распределяться в полимерной матрице двояким образом. Часть его - связанная с полимерной цепью, например, посредством комплексообразования, достаточно прочно закрепляется на полимерной цепи. Другая его часть сосредоточена в свободном объеме полимера (в полимерных порах). Скорость выделения антибиотика из пленки будет определяться с одной стороны, количеством комплексносвязанного с ХТЗ антибиотика, а с другой стороны, - состоянием полимерной матрицы.

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.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и республики Башкортостан (грант *r_поволжье_a* № 11-03-97016).

Литература

1. Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. *Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение*. Наука. Москва (2002).
2. Мударисова Р.Х., Кулиш Е.И., Колесов С.В., Монаков Ю.Б. *Журнал прикладной химии*. 82(5), 347-349 (2009)
3. Р.Х.Мударисова, Е.И.Кулиш, Н.Р.Ершова, С.В.Колесов, Ю.Б.Монаков. *Журнал прикладной химии*. 83(6),1006-1008 (2010).
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Т 2. Торсинг. Харьков. (1997).

© **Е. И. Кулиш** - Башкирский государственный университет; **А. С. Шуршина** - Башкирский государственный университет; **С. В. Колесов** - Башкирский государственный университет; **Г. Е. Заиков** - Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; **С. Н. Русанова** - Казанский национальный исследовательский технологический университет, *ov_stoyanov@mail.ru*.