

Введение Разработка систем контролируемой доставки лекарственных средств является наиболее перспективным и быстро развивающимся направлением в современной фармакологии [1]. Главное достоинство этих систем заключается в возможности длительного и стационарного поддержания требуемого уровня лекарственного препарата в крови или тканях пациента на необходимый период времени. Это позволяет избегать высоких начальных концентраций препарата и снизить количество процедур. Успех конструирования систем с контролируемой доставкой лекарственных средств во многом определяется наличием адекватного материала, используемого в качестве матрикса для депонирования лекарства. Такие материалы должны быть абсолютно безвредными для организма, атравматичными, иметь определенные физико-механические свойства, например, высокую сорбционную способность и оптимальную газопроницаемость, обладать биоразрушаемостью без образования токсичных продуктов и не инактивировать лекарственные препараты. Перспективным материалом для получения систем с контролируемой доставкой лекарственных средств, является полисахарид хитозан (ХТЗ) [2]. Уникальные свойства ХТЗ биосовместимость с тканями организма, бактериостатичность, способность усиливать регенеративные процессы при заживлении ран, а также способность к пленкообразованию, определяют возможность использования ХТЗ в качестве пленочных покрытий пролонгированного действия для защиты и лечения хирургических ран и ожогов [3]. Включение в такой защитный перевязочный материал лекарственных средств способствует подавлению развития инфекции и позволяет снизить вероятность нагноения. Одним из немаловажных преимуществ покрытий на основе ХТЗ является их способность к ферментативному гидролизу под действием ферментов, выделяемых раневой поверхностью [4]. Биodeградируемые носители лекарственных препаратов постепенно разрушаются в организме, при этом на скорость биodeградации полимерного матрикса и, соответственно, выход лекарственного вещества влияют многие факторы: химическая структура и состав; наличие дефектов в полимерной цепи, пространственная структура, молекулярный вес и распределение молекулярного веса и др. Кроме того, необходимо учесть, что и собственно сам лекарственный препарат способен определенным образом повлиять на скорость биodeструкции полимерной матрицы. В настоящей работе рассмотрены особенности ферментативного гидролиза пленочных полимерных покрытий на основе хитозана и антибиотика цефалоспоринового ряда – цефазолина, широко применяемого при лечении ожоговых травм. Экспериментальная часть В качестве объектов исследования использован образец ХТЗ производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия), полученный щелочным дезацетилированием крабового хитина и антибиотик цефалоспоринового ряда – цефазолина натриевая соль (ЦФЗ). Пленки ХТЗ получали методом полива раствора полимера в уксусной кислоте на поверхность стекла с получением

ацетата хитозана (ХТЗА). Массовая концентрация полимера в исходном растворе составляла 2 г/дл. Концентрация уксусной кислоты в растворе составляла 1 г/дл. Водный раствор антибиотика добавляли к раствору ХТЗ непосредственно перед формированием пленок. Содержание лекарственного препарата в пленке варьировалось от 0,002 до 0,05 моль/моль ХТЗ. Толщина пленок поддерживалась постоянной и равной 0.1 мм. Для моделирования процесса ферментативного гидролиза пленочного образца ХТЗ на раневой поверхности, пленку помещали на подложку, смоченную раствором ферментного препарата «Лириза», и выдерживали при температуре 36°C в течении определенного времени. Количество ферментного препарата составляло 5% масс. от массы ХТЗ. Далее пленочный образец растворялся в буферном растворе, состоящим из 0.3 М уксусной кислоты и 0.2 М ацетата натрия. Степень ферментативного гидролиза оценивали по падению характеристической вязкости, определенной на вискозиметре Уббелюде. Результаты и их обсуждение

Ферментный препарат, выпускаемый под торговой маркой «Лириза», представляет собой группу ферментов под общим названием гиалуронидаза, катализирующих реакции гидролитического расщепления бета-гликозидной связи основного компонента соединительной ткани – гиалуроновой кислоты [5]. Гиалуроновые кислоты представляет собой высокомолекулярные линейные биополимеры, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-гликозамина, соединённых бета-(1-4) и бета-(1-3)-связями. Поскольку хитозан является полимером гликозамина, соединённым между собой также бета-гликозидными связями, в нем также под действием гиалуронидаз («Лиризы»), будет протекать процесс ферментативного гидролиза. О протекающем процессе ферментативного гидролиза свидетельствует уменьшение характеристической вязкости ХТЗ, выделенного из пленочных образцов (рис.1). Как видно из рисунка, наиболее сильно характеристическая вязкость падает в первые 10-20 минут, затем скорость ферментативного гидролиза несколько уменьшается.

Рис. 1 Зависимость характеристической вязкости хитозана, выделенного из пленочных образцов в отсутствии лекарственного препарата (1) и для системы ХТЗ натриевая соль цефазолина (2-4) с содержанием лекарственного препарата 0,002 (2), 0,01 (3) , 0,05 (4) моль на моль ХТЗ

Сравнение кривых падения вязкости пленочных образцов ХТЗ, определенные в отсутствии и в присутствии лекарственного препарата позволяют сделать некоторые замечание. Значение характеристической вязкости пленочного образца ХТЗ, определенное в отсутствии лекарственного препарата ( $[\eta]=2,8$  г/дл) существенно выше, чем в том случае, когда в пленке присутствует лекарственное вещество. Наиболее вероятная причина уменьшения значения характеристической вязкости ХТЗ, который не контактировал с ферментным препаратом, это уменьшением размеров макромолекулярного клубка под действием лекарственного препарата.

Поскольку при растворении в кислых средах аминогруппы ХТЗ протонируются, он становится поликатионом. Размер макромолекулярного клубка поликатиона при прочих равных условиях всегда больше размера незаряженного макромолекулярного клубка, вследствие отталкивания одноименно заряженных звеньев. Добавление лекарственного препарата – натриевой соли цефазолина сопровождается повышением ионной силы раствора и электростатическим взаимодействием протонированных аминогрупп с противоионами. Данный факт в свою очередь неизбежно должен отразиться на размере макромолекулярного клубка, который уменьшится при уменьшении активности аминогрупп ХТЗ. Степень падения вязкости и скорость падения вязкости для пленки ацетата ХТЗ без лекарственных препаратов также выше, чем для лекарственных пленок. Так, за время выдержки равной 1 часу, пленка индивидуального ХТЗ уменьшает свою характеристическую вязкость с 2,8 до 2,1 г/дл, глубина падения составляет 0,7 единиц. В то же время ХТЗ во всех лекарственных пленках уменьшают свою характеристическую вязкость только на 0,2 единицы. Причину уменьшения скорости и степени падения вязкости ХТЗ в присутствии лекарственных препаратов можно объяснить следующим образом. Если введение лекарственных препаратов уменьшает размер клубка доступность ХТЗ для взаимодействия с ферментным препаратом уменьшается вследствие увеличения плотности упаковки макромолекул ХТЗ в пленке. Следствием этого является уменьшение доступности хитозановых звеньев для взаимодействия с ферментным препаратом, а, следовательно и уменьшение степени ферментативного разложения ХТЗ в пленке. Необходимо учесть также и тот факт, что частичная замена аниона (ацетата на хлорид и сульфат) также может сказаться на изменении структуры полимерной матрицы, например плотности упаковки цепей. Таким образом, анализируя закономерности ферментативного гидролиза лекарственных хитозановых пленок с включенным внутрь полимерной матрицы антибиотиком цефазолином можно сделать вывод о том, что они характеризуются большей ферментативной устойчивостью, нежели исходные хитозановые пленки. А это означает, что на раневой поверхности они прослужат дольше