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 дозированно 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 натрия 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 комплексообразование 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 батохромно 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 СНЗСООН г/дл 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			1:1
1:01			1:01
			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 образом, 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 распределяется 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