

Введение. Получение хитозановых пленок, пригодных для использования в терапии ожогов и лечения хирургических ран, задача важная и актуальная. Преимущества таких полимерных пленок существенны - например, более высокая степень защиты по сравнению с тканевыми материалами, их полная атравматичность, биосовместимость с живыми тканями, биodeградируемость, биоинертность и бактериостатичность [1]. Целью данного исследования стал поиск оптимальных условий получения хитозановых пленок удовлетворительного физико-механического качества. Экспериментальная часть.

В качестве объекта исследования выбраны образцы хитозана (ХТЗ) производства фирмы Биопрогресс (Россия), полученные щелочным дезацетилированием крабового хитина (степень дезацетилирования порядка 75-80 % мас.), с $M_n=80000$, 120000 и 500000 и поливиниловый спирт (ПВС) с $M_n=25000$. Хитозановые пленки в солевой форме формировали из растворов в уксусной кислоте (УК).

Концентрация полимера в растворе варьировалась от 0.5 до 7.0 г/дл. Концентрация уксусной кислоты варьировалась от 1 до 70% масс. Полное растворение полимера в указанном диапазоне концентраций происходило в течение суток. Пленки сформированы методом полива на стеклянную подложку и наносным способом (в случае использования растворов с концентрацией выше 4 г/дл). Толщину пленок варьировали от 0.01 до 0.1 мм. Модификацию хитозановых пленок проводили четырьмя способами: 1) термомодификацией (ТМ) - прогревом хитозановых пленок в течении 3-х часов при температуре 1200С [2]; 2) обработкой водным раствором ионогенного ПАВ - додецилсульфата натрия (ДСН) с концентрацией 0.5% масс. (выше ККМ) в течение 10, 30 и 60 минут [3]; 3) введением на стадии формирования пленки низкомолекулярного пластификатора - глицерина в количестве 40%мас. и 60%мас. по отношению к ХТЗ; 4) введением второго полимера - ПВС на стадии формирования пленки в количестве 20% мас. и 50% мас. по отношению к ХТЗ. Таким образом, в процессе приготовления пленок варьировались 5 параметров: концентрация ХТЗ в растворе, концентрация уксусной кислоты в исходном растворе, способ модификации, толщина пленок и молекулярная масса используемого хитозана. Во всех случаях определяемым параметрам были: влагопоглощающая способность пленок, определяемая весовым методом как степень набухания в парах воды при комнатной температуре, и их транспортные свойства. Транспортные свойства пленок оценивались в отношении выхода лекарственного препарата - левомицетина (ЛЦ), введенного в пленку в виде спиртового раствора на стадии формирования. Концентрация лекарственного препарата составляла $1 \cdot 10^{-3}$ моль/моль ХТЗ. Кинетику высвобождения ЛЦ из пленок изучали УФ-спектрофотометрически по значению оптической плотности в полосе поглощения $\lambda = 270$ нм. Для предотвращения растворения солевой пленки ХТЗ в воде, ее обрабатывали водным раствором ДСН. Образцы пленок также испытывались на микробиологическую активность при температуре 37°C,

в течении 24 часов в отношении микроорганизмов, выделенных из ожоговых ран. Основными видами микроорганизмов являлись *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermalis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Обсуждение результатов

Кривые набухания хитозановых пленок, полученных в солевой форме, имеют вид типичный, для неограниченно набухающих полимеров (рис.1). Как видно из рисунка 1, варьирование концентрации ХТЗ в исходном растворе не сказывается принципиально на влагопоглощающей способности пленок. Имеет место лишь незначительное уменьшение набухания при увеличении содержания хитозана в исходном растворе. Некоторое увеличение степени набухания пленок имеет место и при увеличении концентрации уксусной кислоты в растворе, из которого приготавливался пленочный образец. В большей степени отражается на сорбционных свойствах хитозановой пленки значение молекулярной массы используемого хитозана, а также толщина пленки. С уменьшением толщины пленки и увеличения значения молекулярной массы хитозана, степень набухания пленки увеличивается. Рис. 1 - Зависимость степени набухания в парах воды пленочных образцов хитозана, полученных из растворов с концентрацией 0.5 (1), 2.0(2), 4.0 (3) и 6.0 г/дл (4) в 1% уксусной кислоте от времени набухания. Толщина пленок 0.1 мм Обработка пленки раствором мицеллообразующего анионного ПАВ на основе додецилсульфата натрия, приводит к формированию нерастворимого в воде ПАВ-полиэлектrolитного комплекса [3] и модификации поверхности, что сопровождается потерей растворимости пленки в воде и соответственному изменению формы кривых набухания - они приобретают вид, характерный для ограниченно набухающих полимеров. Как видно из кривой 2 рисунка 2 пленки сорбируют пары воды только в течение первых двух суток, без последующего существенного увеличения степени набухания. Степень набухания таких пленок существенно меньше, чем пленок, не обработанных раствором ПАВ. Рис. 2 - Зависимость степени набухания пленочных образцов хитозана, полученных из растворов с концентрацией 5.0 г/дл в 1%-ной уксусной кислоте в солевой форме (1), обработанные раствором ДСН в течении 30 минут (2) и прошедшие термомодификацию (3). Толщина пленок 0.1 мм Термомодификация пленок позволяет получить нерастворимые в воде пленки, обладающие сорбционной способностью на уровне исходного хитозана. К сожалению, и термомодифицированные хитозановые пленки, и пленки, обработанные ПАВ, обладают невысокими механическими свойствами - они достаточно жесткие и хрупкие. Добиться некоторого улучшения механических свойств можно путем введения второго водорастворимого полимера - ПВС. Введение ПВС позволяет получить прочные и одновременно эластичные пленки [4]. Пленки такого качества из индивидуального ХТЗ получить не удастся. Однако введение ПВС в хитозановую пленку сопровождается некоторым уменьшением влагопоглощения пленочного покрытия (рис.3) в силу того, что индивидуальный ПВС набухает в

значительной мере меньше, чем ХТЗ. Рис. 3 - Зависимость степени набухания пленочных образцов хитозана (1), ПВС (2) и их смесей состава 80%ХТЗ-20%ПВС (3,5) и 50%ХТЗ-50%ПВС (4), необработанных (1-4) и обработанных ДСН (5), в парах воды от времени набухания. Толщина пленок 0.1 мм К существенному улучшению механических свойств приводит добавление на стадии формирования пленок низкомолекулярного пластификатора - глицерина. Получаемые в этом случае пленки мягкие, эластичные и в то же время прочные. Можно отметить, что введение глицерина практически не сказывается на набухающей способности пленок - она остается на уровне непластифицированных пленок. Термомодификация пластифицированных глицерином пленок также приводит к потере растворимости. Тем не менее, влагопоглощающая способность таких пленок остается на уровне исходного хитозана, полученного в солевой форме. Таким образом, факторами, определяющими влагопоглощающую способность хитозановых пленок и позволяющими варьировать их в широких пределах, являются толщина пленки, молекулярная масса хитозана, обработка поверхностно-активным веществом, а также добавление второго полимера. Концентрация хитозана и концентрация уксусной кислоты в исходном растворе, не играют существенной роли в способности полимерной пленки поглощать воду. Добавление второго полимера поливинилового спирта, низкомолекулярного пластификатора (глицерина) и уменьшение толщины пленки до 0.01 мм позволяет получать прочные и эластичные пленки, удовлетворительного физико-механического качества. Весьма значительным представляется факт, что полученные величины степени набухания хорошо коррелируют с транспортными свойствами пленок, оценить которые можно, наблюдая за кинетикой выхода лекарственного препарата - ЛЦ из хитозановых пленок. Рис. 4 - Кинетика выхода левомицетина из пленки, полученной из раствора в 1%-ной уксусной кислоте. Время обработки в растворе эмульгатора 10 мин. (1), 30 мин. (2) и 60 мин. (3). Концентрация левомицетина в пленке 0,0163 моль/моль, оптическая плотность, соответствующая этому содержанию лекарственного препарата, отмечена пунктирной линией. На рисунке 4 приведены типичные зависимости выхода ЛЦ в водную фазу от времени выдержки пленок в воде. Можно отметить некоторые особенности. Во-первых, наиболее полно лекарственный препарат выходит из пленки в течение первых четырех суток. На 8-10 сутки выход достигает равновесного значения. Во-вторых, с увеличением времени обработки хитозановой пленки раствором ДСН выход лекарственного препарата из пленки уменьшается. Введение ПВС в хитозановую пленку сопровождается некоторым уменьшением степени выхода ЛЦ (см. табл. 1). Введение пластификатора, а также термомодифицирование, на транспортных свойствах ХТЗ практически не сказывается. Кроме того, имеется очевидная взаимосвязь между кинетикой выхода ЛЦ из пленок, их толщиной, молекулярной массой ХТЗ и концентрацией УК в исходном растворе. В ходе

проведенных работ удалось установить, что с увеличением концентрации УК в исходном растворе степень выхода ЛЦ из пленки в существенной мере увеличивается. Объяснить данный факт возможно, если учесть, что структура хитозановых пленок, сформированных из растворов уксусной кислоты различной концентрации, в существенной мере отличается друг от друга, что обусловлено как разной степенью протонирования ХТЗ в растворах, так и различием в термодинамическом качестве растворителя по отношению к ХТЗ в этих случаях [5,6]. Увеличение степени выхода лекарственного препарата с уменьшением толщины пленки возможно связано с отсутствием в «тонких» пленках диффузионных затруднений для выхода лекарственного препарата, а влияние молекулярной массы ХТЗ на его транспортные свойства вероятно обусловлено различием степени кристалличности, а значит и плотности упаковки звеньев ХТЗ различного молекулярного веса.

Таблица 1 - Влияние параметров приготовления пленок на их транспортные свойства в отношении выхода левомецитина (данные приведены для содержания ЛЦ -0.0163 моль/моль ХТЗ. Концентрация хитозана в исходном растворе 0.2% масс, концентрация УК -1 г/дл, толщина пленок 0,1 мм, $M_{\text{ср}}=120000$)

Обра-ботка	ДСН, мин.	ТМ, час	ПВС, %	мас глицерин%	мас равновесный выход ЛЦ*, %
0	3	0	0	72	0
40	70	0	60	70	20
0	62	50	0	55	10
0	0	0	0	0	0
68	0	40	66	0	60
66	20	0	60	50	0
56	60	0	0	0	33
0	40	32	0	60	30
20	0	25	50	0	20

Важным является тот факт, что все изученные пленки ХТЗ показали хорошее бактериостатическое действие в ходе микробиологических исследований. Кроме того, можно отметить, что находясь на влажной раневой поверхности, пленка теряла целостность (начинала фрагментироваться) через 2-3 дня, очевидно вследствие протекания ферментолиза под действием ферментов, выделяемых раной. Достаточно быстрая биodeградация пленки вплоть до полного её разложения на заживляемой поверхности исключает необходимость травмирующей процедуры снятия пленки. Все исследованные полимерные покрытия хорошо зарекомендовали себя при лечении поверхностных ожогов II-III степени, защите трансплантатов и донорских ран при операциях по аутодермопластике.

Вывод При получении лекарственных хитозановых пленок регулирование степени выхода ЛЦ из пленок может быть осуществлено несколькими путями: а) изменением молекулярной массы используемого хитозана; б) изменением концентрации используемой уксусной кислоты; в) добавлением второго полимера; г) обработкой поверхности пленок раствором ПАВ; д) изменением толщины пленок.