

Г. П. Матюшина, И. И. Краснюк, Ю. Е. Абрикосова, В. А. Попков

## ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АНТИСЕПТИКОВ ГУАНИДИНОВОГО РЯДА

Московская Медицинская Академия им. И. М. Сеченова

В статье проанализированы физико-химические свойства водных растворов неионных полимеров-загустителей, применяемых в фармации, при введении в них антисептиков гуанидинового ряда: хлоргексидина биглюконата и его высокомолекулярного аналога — полигуанидина хлорида. Интрамолекулярное взаимодействие гуанидиновых антисептиков и загустителей было подтверждено спектральными методами. Количественная мера изменения свойств (поверхностного натяжения, вязкости, скорости высвобождения) водных композиций антисептиков и загустителей с ионной нагрузкой по сравнению с плацебо и друг с другом была найдена при помощи прибора Ребиндера, вискозиметра Убеллоде и диализатора с полупроницаемой мембраной.

Местная терапия и профилактика инфекционных заболеваний при помощи катионных поверхностно-активных (КПАВ) антисептиков в настоящее время приобретают все большее значение в связи с нарастанием числа штаммов, резистентных к традиционно применяемым сульфониламидам и антибиотикам. Антимикробная активность антисептиков-КПАВ определяется способностью их мицелл изменять кинетику различных реакций, в том числе — протекающих с переносом электронов.

Значительное влияние физико-химических свойств жидкой среды на микробиологическую активность антисептика-КПАВ посредством коллоидно-мицеллярного гомеостаза может использоваться для потенцирования их фармакологического действия. Такие параметры как вязкость, поверхностное натяжение и осмотическая активность существенно изменяются при введении в водный раствор высокомолекулярных веществ (ВМС) [1]. В связи с этим в последнее время в фармации рассматривается уже не отдельно действующее вещество, а его молекулярные комплексы со вспомогательными полимерами [2].

Среди антисептиков-КПАВ наиболее известен хлоргексидина биглюконат (ХГБ), широко применяемый в различных типах препаратов. Его недостатками являются раздражающее действие и низкая совместимость с рядом вспомогательных веществ. Высокомолекулярные аналоги хлоргексидина, полигуанидиновые антисептики, лишены данных недостатков и вместе с тем обладают широким спектром антимикробного действия. Для них характерны свойства катионного полиэлектролита, а также адгезионные и поверхностно-активные свойства [3].

Целью данной работы является определение влияния различных ВМС и буферных добавок на физико-химические свойства водных растворов антисептиков-КПАВ, регулирующие мицеллярный гомеостаз в естественном диапазоне физико-химических показателей слезной жидкости человека.

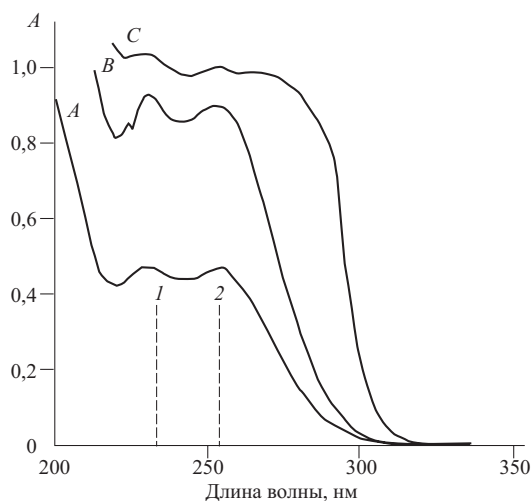
### *Материалы и методы*

В данной работе использованы хлоргексидина биглюконат и его высокомолекулярный аналог, антисептик полигуанидинового ряда — полигуанидина (ПГМГ) хлорид (ТУ 9392-007-41547288). В качестве агентов, модифицирующих физико-химические параметры среды, применены высокомолекулярные загустители, разрешенные к медицинскому применению: метилцеллюлоза (МЦ), полиглюкин (ПГ), коллидон VA64, а также буферные системы, регулирующие pH и осмотичность растворов: борную кислоту/тетраборат натрия и натрия фосфат однозамещенный/натрия фосфат двухзамещенный.

Растворение вспомогательных ВМС, представляющих ограниченно набухающие вещества, в водной среде производили при 30-минутном предварительном набухании в горячей воде и последующим интенсивным механическим диспергированием в охлажденном растворе антисептика. Исходя из литературных данных [4, 5], использовали концентрации 0,05 % для ХГБ, 0,2 % для ПГМГ, 0,25 – 0,5 % для МЦ, 2 – 10 % для ПГ, 2 – 4 % для коллидона и 1 – 2 % растворы компонентов буферной системы.

Изучение взаимодействия полимерных гуанидиновых антисептиков со вспомогательными ВМС на молекулярном уровне спектральными методами дает возможность судить о причинах изменения свойств их растворов при усложнении состава. Измерения оптической плотности растворов проводились на спектрофотометре Cary Varian с программным обеспечением Cary100Win UV Varian Spectrometer 2002 в диапазоне длин волн 200 – 500 нм. Программа предусматривает автоматическое фиксирование максимума поглощения и соответствующей оптической плотности. Снятие показаний нулевой линии проводилось без кювет в начале каждого опыта. Измерения производили в кварцевых кюветах относительно воды для водных растворов и относительно плацебо для пролонгированных.

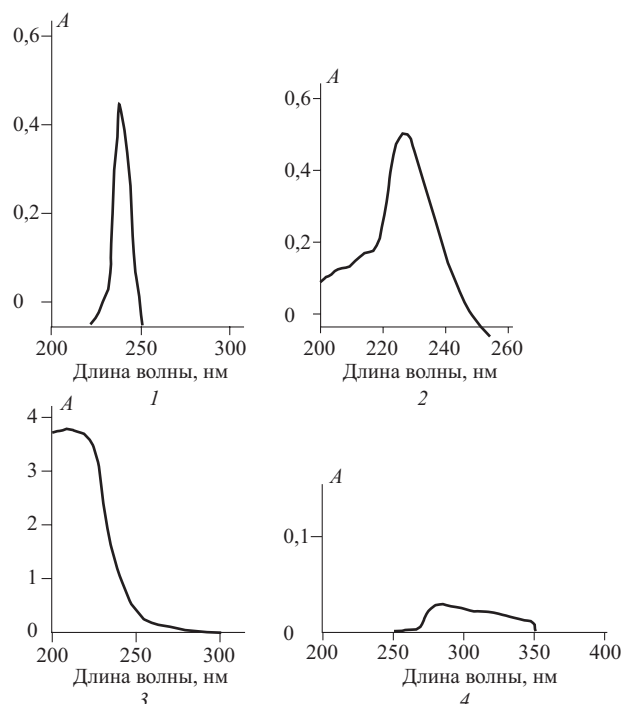
Данные рис. 1 свидетельствуют, что упомянутые загустители (кривые В и С) влияют только на суммарное



**Рис. 1.** Графики поглощения в УФ области 0,05 % растворов ХГБ с различными пролонгаторами: *A* — спектр чистого раствора ХГБ, *B* — спектр раствора ХГБ, пролонгированного МЦ или ПГ, *C* — спектр раствора ХГБ, пролонгированного коллидоном

значение оптической плотности раствора, не изменяя максимумы 1 и 2 поглощения, характерные для чистого раствора ХГБ (кривая *A*) в данной области спектра: 235 и 253 нм. Следовательно, межмолекулярное взаимодействие или не характерно, или не затрагивает характеристические группы атомов.

При проведении УФ-спектроскопии растворов ПГМГ с пролонгаторами отмечено смещение максимума поглощения (226, 237 и 284 против 209 для водного раствора ПГМГ) с одновременным уменьшением оптической плотности (рис. 2), что говорит об образовании межмолекулярных комплексов. Максимально данный эффект выражен в растворе, пролонгированном МЦ, минимально — в системах с коллидоном. Образование интрамолекулярных агрегатов различной прочности подтверждается также в опытах равновесного диализа и разделения на ультрафильтрационной мембране. Так, без приложения вакуума растворы ПГМГ с МЦ разделяются только на 20 %, тогда как коллидон и ПГ легко разделяются с полигуанидином.



**Рис. 2.** Графики поглощения в УФ области 0,2 % растворов ПГМГ хлорида с различными пролонгаторами: *1* — спектр раствора ПГМГ, пролонгированного МЦ, *2* — спектр раствора ПГМГ, пролонгированного коллидоном, *3* — спектр чистого раствора ПГМГ, *4* — спектр раствора ПГМГ, пролонгированного ПГ

Из табл. 1 следует, что ХГБ очень быстро высвобождается из жидких лекарственных форм, МЦ помогает затормозить процесс выхода ХГБ из водного раствора в 8 – 10 раз. Благодаря высокой молекулярной массе и длине молекулы, ПГМГ высвобождаются значительно (в 20 – 22 раза) медленнее, наиболее эффективным пролонгатором также является МЦ, как вследствие высокой загущающей способности, так и благодаря максимальному межмолекулярному контакту. Полиглукин в концентрации 2 % способствует ускорению высвобождения гуанидинов в диализную среду, при повышении концентрации ПГ до 6 % появляется пролонгирующий эффект.

Таблица 1

**Процентный выход гуанидиновых антисептиков из растворов различного состава**

| Состав                    | <i>t</i> , мин                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |
|---------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
|                           | 30                            | 60  | 90  | 120 | 180 | 240 | 300 | 420 | 540 | 660 | 780 |   |
|                           | высвободившийся антисептик, % |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |
| ХГБ 0,05 %                | 100                           | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | — |
| ХГБ 0,05 %, ПГ 2 %        | 19                            | 100 | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | — |
| ХГБ 0,05 %, ПГ 6 %        | 20                            | 54  | 100 | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | —   | — |
| ХГБ 0,05 %, МЦ 0,5 %      | 24                            | 44  | 62  | 74  | 100 | —   | —   | —   | —   | —   | —   | — |
| 0,2 % ПГМГ                | 9                             | 19  | 22  | 28  | 38  | 50  | 61  | 86  | 100 | —   | —   | — |
| 0,2 % ПГМГ, ПГ 2 %        | 20                            | 26  | 35  | 41  | 50  | 67  | 93  | 100 | —   | —   | —   | — |
| 0,2 % ПГМГ фосфат, ПГ 6 % | 5                             | 8   | 12  | 19  | 32  | 41  | 53  | 64  | 76  | 83  | 100 | — |
| 0,2 % ПГМГ, коллидон 4 %  | 11                            | 12  | 13  | 16  | 19  | 22  | 37  | 41  | 54  | 71  | 82  | — |
| 0,2 % ПГМГ, МЦ 0,25 %     | 2                             | 2   | 3   | 5   | 8   | 11  | 12  | 15  | 17  | 18  | 22  | — |

Таблица 2  
Результаты измерений поверхностного натяжения гипо- и изотоничных составов

| Состав                   | $h$ , мм | $h_1$ , мм | $\sigma$ , мН/м | $\sigma_1$ , мН/м |
|--------------------------|----------|------------|-----------------|-------------------|
| Вода                     | 32 ± 1   | —          | 73 ± 2,6        | —                 |
| ПГМГ 0,2 %               | 12 ± 2   | 13 ± 2     | 22 ± 3,4        | 23 ± 3,4          |
| ПГМГ 0,2 %, ПГ 6 %       | 20 ± 2   | 21 ± 2     | 46 ± 4,4        | 49 ± 4,4          |
| ПГМГ 0,2 %, коллидон 4 % | 14 ± 2   | 15 ± 2     | 33 ± 4,3        | 35 ± 4,3          |
| 0,05 % ХГБ               | 14 ± 1   | 16 ± 1     | 38 ± 2,7        | 40 ± 2,7          |
| 0,05 % ХГБ, 0,5 % МЦ     | 17 ± 1   | 19 ± 1     | 45 ± 2,4        | 47 ± 2,4          |
| 0,05 % ХГБ, 6 % коллидон | 17 ± 1   | 18 ± 1     | 40 ± 2,5        | 42 ± 2,5          |
| 0,05 % ХГБ, 6 % ПГ       | 20 ± 2   | 21 ± 2     | 46 ± 4,6        | 49 ± 4,6          |

Поверхностное натяжение влияет на распределение препарата по обрабатываемой поверхности и доставку лекарственного вещества к мишени. Соли полигуанидина являются поверхностно-активными веществами (ПАВ), эфиры целлюлозы также снижают поверхностное натяжение [3, 1, 5].

ХГБ является сильным ПАВ с относительно низкой молекулярной массой, в связи с чем интерес представляет изучение различий поведения низко- и высокомолекулярных производных гуанидина на поверхности растворов различного состава. Результаты исследований суммарного снижения поверхностного натяжения ( $\sigma$ , мН/м) по методу Ребиндера разработанных глазных капель представлены в табл. 2. Измерения поверхностного натяжения на границе раствора ВМС и полигуанидина и воздуха были проведены методом максимального давления пузырька на приборе Ребиндера [6]. Фиксировалась максимальная высота подъема столба толуола при прохождении пузырька воздуха  $h$ , значение поверхностного натяжения  $\sigma$  рассчитывалось по отношению к значению  $h$  для воды,  $\sigma$  которой составляет 73 мН/м при комнатной температуре. Проведены сравнительные измерения поверхностного натяжения составов по отношению к ионной нагрузке, созданной введением 1 % фосфатной буферной системы (индекс 1 для  $h$  и  $\sigma$  в табл. 2), создающей изотоничность состава слезной жидкости.

Все разработанные составы обладают выраженной поверхностной активностью, следовательно, обладают хорошими адгезивными свойствами к обрабатываемой поверхности. Используемые ВМС, являясь ПАВ, не способствуют снижению поверхностного натяжения в растворах полигуанидина, вероятно, в силу межмолекулярного взаимодействия. Ионная нагрузка способствует повышению поверхностного натяжения на 6 – 8 %.

Степень снижения поверхностного натяжения относительно воды достигает 23 мН/м для раствора ПГМГ, изотонированного фосфатным буфером и 40 – 50 мН/м для большинства пролонгированных форм, что соответствует значениям  $\sigma$  слезной жидкости (36 – 48 мН/м). Полимеры-пролонгаторы, являясь ПАВ, не способствуют снижению поверхностного натяжения в растворах ПГМГ и ХГБ. Отсутствие сине-

Таблица 3  
Относительное изменение динамической вязкости 0,5 % растворов ПГМГ фосфата и 0,05 % растворов ХГБ с пролонгаторами в зависимости от рН

| Пролонгатор | С, % | рН   |           |           |           |
|-------------|------|--|-----------|-----------|-----------|
|             |      | 5,0  | 6,0       | 7,0       | 8,0       |
|             |      | $\eta_{\text{ПГМГ}}/\eta_{\text{ХГБ}}$ , сст |           |           |           |
| —           | —    | 1,20/1,00                                    | 1,15/1,00 | 1,15/1,00 | 1,10/1,00 |
| Коллидон    | 3    | 1,35/1,29                                    | 1,62/1,34 | 1,44/1,39 | 1,30/1,25 |
| ПГ          | 6    | 2,50/2,30                                    | 3,00/2,40 | 2,63/2,40 | 2,34/2,10 |
| МЦ          | 0,25 | 2,94/2,80                                    | 3,02/2,96 | 3,05/2,93 | 3,00/2,89 |

ргизма между различными типами ПАВ (гуанидинов и пролонгаторов) может быть обусловлено образованием многочисленных межмолекулярных контактов.

Одним из параметров, определяющих критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ), является динамическая вязкость [3, 1]. Этот показатель также дает возможность судить о распространении препарата и комфортности применения [5]. Кроме того, в данном эксперименте исследовалось влияние рН на вязкость растворов низко- и высокомолекулярных гуанидинов в сочетании с неионными полимерами. Известно, что эффективность антисептиков-ПАВ зависит от возможности формирования мицелл, создаваемой такими факторами, как температура, рН, вязкость, ионная нагрузка, наличие ПАВ и поверхностно-инактивных веществ (ПИВ) в системе. Так, по некоторым источникам [3, 7], микробицидный эффект солей ПГМГ возрастает при увеличении рН и температуры. Исходя из наличия двух положительных зарядов гуанидиновых групп у молекулы ХГБ (бигуанидин) и порядка 20 – 60 у молекулы ПГМГ (полигуанидин), резонно предположить, что отталкивание между молекулами гуанидиновых антисептиков возрастает с повышением рН вследствие возникновения одинаковых (положительных) зарядов. В чистом растворе ПГМГ такой эффект может приводить к снижению вязкости, однако остается неизвестным влияние загустителей. Изменение вязкости может существенно влиять на коллоидно-мицеллярное равновесие в растворе антисептика, тем самым изменяя микробицидные характеристики.

В соответствии с рекомендациями ГФ-Х1 глава “Измерение динамической вязкости жидкостей” измерения производились на вискозиметре типа Убеллоде марки ДИН (предел измерения 0,35 – 50000 сст). Вискозиметр отклоняют на 30° от вертикального положения так, чтобы сосуд оказался под капилляром. С помощью заполнительной трубки 1 вносили пробу так, чтобы ее уровень достиг нижней метки. Потом вискозиметр возвращали в нормальное положение, следя за тем, чтобы уровень жидкости не превышал верхней метки. При заполнении вискозиметра пробой в жидкости не должны образовываться пузырьки воздуха. Вискозиметр с пробой помещали в термостат. Через 20 мин выдержки на трубку 3 вискозиметра надевали

резиновую трубку, трубку 2 закрывали пальцем и пробку засасывали до половины расширения. Потом трубку 2 открывали, ожидая, пока проба перетечет из трубки 2 в сосуд и образуется “висячий уровень”. Освобождали трубку 3 и измеряли время перемещения мениска жидкости от верхней до нижней метки.

В табл. 3 отражено, что наличие в растворе полимеров двух типов: ПГМГ и полимеров-продолгаторов, — не оказывает потенцирующего влияния на общую вязкость системы, т.е. общая вязкость линейно складывается из значений вязкости для каждого компонента.

Незначительное повышение вязкости раствора ПГМГ при понижении pH связано с уменьшением заряда гуанидиновых групп и возрастанию взаимного притяжения цепей полимера с образованием множества межмолекулярных связей. Наличие изменения вязкости раствора полигуанидина 0,2 % концентрации при различных значениях дает возможность предположить существование корреляции между значением pH и микрообидным эффектом при данной концентрации.

Совокупная вязкость системы неионный полимер — производное гуанидина имеет тенденцию к незначительному возрастанию при снижении pH за счет влияния

на заряд гуанидиновой группы. Колебания вязкости раствора полимера в зависимости от pH менее выражены для составов с ХГБ по причине постоянства конформации молекулы. Коллидон и МЦ выравнивают различия вязкости при изменении pH, ПГ — потенцирует. В связи с этим следует отметить, что введение буферных систем в растворы с ПГ должно четко соблюдаться, тогда как изменение pH от 7,4 до 6,0 в растворах, содержащих МЦ и ПВП вызовет изменение вязкости всего на 13,6 %.

## ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. В. Завьялова, *Дис. канд. тех. наук*, Москва (1999).
2. В. А. Кеменова, Р. И. Мустафин, *Фармация*, № 1, 15 – 17 (1991).
3. Н. П. Баркова, *Автореферат дис. докт. мед. наук*, Иркутск (1997).
4. А. Г. Афиногенова, *Дис. канд. фарм. наук.*, СПб (2000).
5. *Полимеры в фармации*, А. И. Тенцова (ред.), Москва (1985).
6. А. Д. Зимон, Н. Ф. Лещенко, *Коллоидная химия*, Агар, Москва (2001).
7. Т. Н. Юданова, Е. Ю. Алешина, М. С. Саенко, Л. С. Гальбрайт, *Хим. волокна*, № 1, 35 – 39 (2003).

Поступила 25.10.04

## INFLUENCE OF AUXILIARY COMPONENTS ON THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF AQUEOUS SOLUTIONS OF GUANIDINE ANTISEPTICS

G. P. Matyushina, Yu. Ye. Abrikosova, I. I. Krasnyuk, and V. A. Popkov

Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

The properties of aqueous solutions of non-ionic thickening polymers using in pharmacy were studied after the introduction of antiseptics of the guanidine series: chlorhexidine and its high molecular analog (polyguanidine chloride). The intramolecular interaction between guanidine antiseptics and thickening agents was confirmed by spectroscopic methods. A quantitative measure of changes in the properties (surface tension, viscosity, drug release) of the aqueous compositions of antiseptics and thickening agents with ionic charge as compared to placebo and to each other was found using the Rebinder device, Ubellohde viscometer, and dialysis via semipermeable membrane.