

Е. И. Кулиш, А. С. Шуршина, Л. Г. Кузина, С. В. Колесов, В. П. Захаров

## СОЗДАНИЕ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Башкирский государственный университет, Уфа, Башкортостан, Россия;  
E-mail: alenakulich@rambler.ru

Исследовано взаимодействие хитозана с антибиотиками цефалоспоринового ряда — цефазолином и цефотаксимом и аминогликозидного ряда — амикацином и гентамицином. Обнаружено, что при формировании пленочного покрытия 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). Изучение закономерностей выхода антибиотиков из пленки хитозановых покрытий показано, что скорость выделения антибиотика из пленки будет определяться, с одной стороны, количеством комплексосвязанного с ХТЗ антибиотика, а с другой стороны, — состоянием полимерной матрицы. Данные пленки могут быть пригодны для лечения хирургических, ожоговых и вялотекущих ран различной этиологии.

**Ключевые слова:** лекарственные пленки; хитозан; антибиотики

Снижение эффективности антибактериальной химиотерапии антибиотиками, наблюдающееся в последнее время, обусловлено, в основном, распространением устойчивых к ним штаммов бактерий. Полимерные производные антибиотиков отличаются от низкомолекулярных веществ механизмом проникновения в бактериальную клетку [1]. В качестве полимера-носителя антибактериальных препаратов целесообразно использовать полимер природного происхождения хитозан (ХТЗ), обладающий уникальными свойствами, делающими его незаменимым для медицины [2].

В данной работе рассмотрены некоторые подходы к созданию пленочных антибактериальных покрытий пролонгированного действия на основе ХТЗ, 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  $M_{sd} = 334000$  (ХТЗ-1) и  $M_{sd} = 115000$  (ХТЗ-2), полученные из растворов уксусной кислоты различной концентрации, с антибиотиками цефалоспоринового ряда: цефазолина (натриевая соль) (ЦФЗ); цефотаксим (натриевая соль) (ЦФТ) и аминогликозидного ряда: амикацин сульфат (АМС); гентамицин сульфат (ГМС). В работе изучались следующие пленочные образцы: ацетат хитозана (ХТЗА)-ЦФЗ и ХТЗА-ЦФТ — водорастворимые формы; сульфат хитозана (ХТЗС)-ЦФЗ — нерастворимая в воде форма; ХТЗА-амикацин хлорид (АМХ) — водорастворимая форма; ХТЗА-АМС и ХТЗА-ГМС — нерастворимые в воде формы.

Взаимодействие лекарственных препаратов с ХТЗ проводили согласно [3, 4].

### Обсуждение результатов

Исходя из химического строения изучаемых лекарственных соединений [5] 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 реакций обмена. О том, что комплексообразование за счет водородных связей между лекарственными соединениями и ХТЗ действительно имеет место, свидетельствуют данные УФ- и ИК-спектроскопии.

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. Анионы ЦФЗ и ЦФТ могут взаимодействовать с катионом ХТЗ с образованием соответствующих солей, которые хорошо растворяются в воде. В случае использования сульфатов АМ и ГМ, вследствие двухосновности серной кислоты, можно предположить образование двух типов солей. Во-первых, нерастворимых в воде “двойных” солей — сульфатов ХТЗ-АМ или ХТЗ-ГМ, благодаря образованию которых некоторое количество антибиотика закрепляется на цепи полимера. Во-вторых, смеси солей — нерастворимого в воде сульфата ХТЗ и растворимых ацетатов АМ и ГМ.

Данные о количестве антибиотиков в полимерных аддуктах, полученных из растворов уксусной кислоты, представлены в табл. 1. Видно, что наибольшее количество лекарственного препарата закрепляется на макромолекулярной цепи при эквимолярном соотношении компонентов в исходном растворе. Пленки ХТЗ с мольным соотношением ХТЗ : лекарственное вещество 1:1 сформировать не удастся ввиду их чрезвычай-

ной хрупкости. Поэтому для ее уменьшения приходится уменьшать количество вводимого антибиотика. Но тогда доля прочно удерживаемого полимерной цепью антибиотика уменьшается во много раз (табл. 1).

В табл. 2 приведены данные по значениям скорости выхода АМС и ГМС из пленочных образцов, полученных из растворов уксусной кислоты 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 антибиотиков из хитозановых пленок и их количеством, прочно закрепленном на цепи ХТЗ. Например, при увеличении концентрации уксусной кислоты количество связанного с полимерной цепью лекарственного препарата уменьшается во всех рассматриваемых нами случаях. Соответственно этому, скорость выхода антибиотиков из нерастворимых в воде пленок увеличивается. Также, при переходе от одного образца ХТЗ-1 (более высокомолекулярного) к другому (с меньшей молекулярной массой), количество антибиотика, удерживаемого хитозановой матрицей уменьшается, и как следствие, наблюдается увеличение скорости выхода лекарственного вещества из пленки.

Эффект влияния количества лекарственного средства, прочно закрепленного на хитозановой матрице, должен ярче всего проявиться при сравнении скоростей выхода антибиотиков аминокликозидного и цефалоспоринового ряда, поскольку количество аддуктов ХТЗ-АМ и ХТЗ-ГМ существенно больше, чем в том случае, когда в качестве антибиотика выступают ЦФТ и ЦФЗ. Однако пленки ХТЗ-ЦФЗ и ХТЗ-ЦФТ являют-

ся водорастворимыми, а ХТЗ-АМС и 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 не приходится. 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 0,08 моль/ч. При этом количество прочно связанного с ХТЗ ЦФЗ составляет порядка 0,04 моль/моль ХТЗ (при использовании образца ХТЗ-1, 1 % уксусной кислоты в качестве растворителя и соотношения ХТЗ:ЦФЗ в исходном растворе 1:1) (рис. 1). Напомним, что выход АМС и ГМС из нерастворимой в воде пленки составлял порядка 0,0055 моль/ч. Существенное снижение скорости выхода антибиотиков аминокликозидного ряда по сравнению с антибиотиками цефалоспоринового ряда, объясняется, очевидно, именно большим количеством аддукта ХТЗ-антибиотик аминокликозидного ряда. При получении водорастворимой пленки ХТЗА-АМХ, количество АМ, прочно закрепленного на цепи полимера хоть и несколько меньше (0,73 моль/моль ХТЗ от исходно введенного количества АМХ), чем при использовании АМС, но намного больше, чем при использовании цефалоспориновых антибиотиков.

Уменьшение количества связанного АМХ по сравнению с АМС становится понятно, если учесть, что во-первых, в случае АМХ не образуется “двойных” солей вследствие одноосновности хлорид-аниона и, во-вторых, хлориды ХТЗ в отличие от сульфатов хорошо растворяются в воде. Очевидно, в случае использования АМХ мы имеем дело исключительно с образованием комплексного соединения (поскольку образующие соли хорошо диссоциируют) так же как это имеет место при использовании ЦФЗ и ЦФТ. Именно большое количество комплексно связанных аминокликозидов приводит к модифицированию полимерной матрицы, о чем косвенно можно судить по существенному

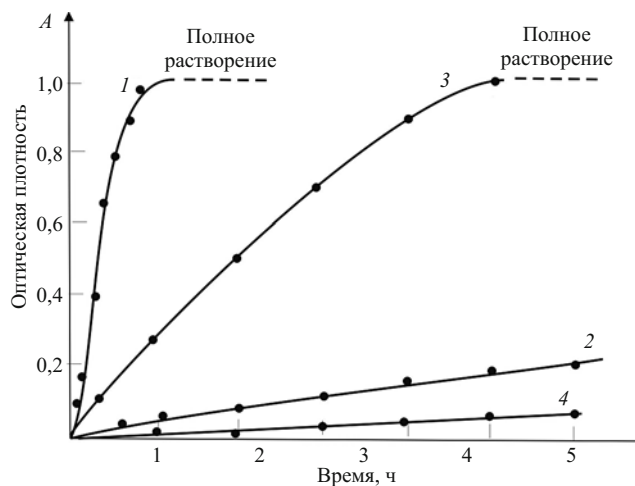
Таблица 1  
Количество антибиотика, определенное в аддуктах реакции

C <sub>CH<sub>3</sub>COOH</sub> , г/дл в исходном растворе	Используемый антибиотик	Количество антибиотика в аддукте реакции, моль/моль ХТЗ для образцов			
		ХТЗ-1*		ХТЗ-2	
		Соотношение ХТЗ:антибиотик в исходном растворе			
		1:1	1:0,1	1:0,01	1:1
1	ЦФЗ	0,20	0,020	0,006	0,180
	ЦФТ	0,32	0,030	0,009	0,280
	АМС	1,23	0,350	0,070	1,050
	ГМС	1,09	0,310	0,060	1,020
10	ЦФЗ	0,12	0,012	0,003	0,096
	ЦФТ	0,13	0,014	0,004	0,098
	АМС	1,15	0,290	0,060	0,930
	ГМС	1,12	0,260	0,070	0,890
70	ЦФЗ	0,06	0,005	0,001	0,038
	ЦФТ	0,07	0,007	0,001	0,044
	АМС	0,83	0,220	0,049	0,830
	ГМС	0,80	0,210	0,046	0,790

\* ХТЗ-1 — более высокомолекулярный образец ХТЗ, чем ХТЗ-2.

Таблица 2  
Высвобождение препарата из готовой лекарственной формы (пленки)

Концентрация уксусной кислоты, г/дл	Используемый антибиотик	Выход, моль/ч, для образцов хитозана	
		ХТЗ-1	ХТЗ-2
1	АМС	0,0055	0,0087
	ГМС	0,0044	0,0055
10	АМС	0,0087	0,0130
	ГМС	0,0054	0,0190
70	АМС	0,0160	0,0320
	ГМС	0,0140	0,0230



Кинетическая кривая выхода ЦФЗ (1, 2) и АМК (3, 4) из растворимых (1, 3) и нерастворимых пленок (2, 4).

замедлению скорости растворения пленки. Например, пленка ХТЗА-АМХ растворяется в 5 раз медленнее, нежели пленки ацетата и хлорида ХТЗ.

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 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.

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 Минобрнауки РФ по теме “Разработка физико-химических основ создания новых полимерных материалов биомедицинского назначения с контролируемыми сорбционными, реологическими и структурно-физическими характеристиками на основе природных и синтетических полимеров”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Платэ, А. Е. Васильев, *Физиологически активные полимеры*, Химия, Москва (1986).
2. К. Г. Скрябин, Г. А. Вихорева, В. П. Варламов, *Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение*, Наука, Москва (2002).
3. Р. Х. Мударисова, Е. И. Кулиш, С. В. Колесов, Ю. Б. Монаков, *Ж. приклад. химии*, **82**(5), 347 – 349 (2009).
4. Р. Х. Мударисова, Е. И. Кулиш, Н. Р. Ершова и др., *Ж. приклад. химии*, **83**(6), 1006 – 1008 (2010).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 2, Торсинг, Харьков (1997).

Поступила 11.04.13

## CREATING CHITOSAN-BASED PROLONGED-RELEASE FILM COATINGS

E. I. Kulish, A. S. Shurshina, L. G. Kuzina, S. V. Kolesov, and V. P. Zakharov

Bashkir State University, Ufa, Bashkortostan, 450074 Russia

The interaction of chitosan with antibiotics of cephalosporin and aminoglycoside series has been investigated. It is established that, when forming a film coverage, the medicinal preparation can be distributed in the polymeric chain either by means of complexation or by concentration in the free volume of polymer (in the pores). It has been shown that the release of antibiotics from a film is determined by the amount of drug bound to chitosan by hydrogen bonds, on one hand, and by the state of the polymer matrix on the other hand. These films can be suitable for treatment of surgical wounds, burns, and slow-healing wounds of various etiology.

**Keywords:** medicinal films; chitosan; antibiotics.