

СОЗДАНИЕ НОВЫХ ПОЛИМЕР-ЛЕКАРСТВЕННЫХ СИСТЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Д. С. Зимницкий

Одной из актуальных проблем в урологии и хирургии является предупреждение инфекционных осложнений ран в послеоперационный период.

В хирургической клинике больные с гнойными заболеваниями составляют около 30–35 %. Из умерших после операции 50 % погибают от инфекционных осложнений [1, с. 145].

Антимикробная терапия наряду с хирургической и ферментной обработкой гнойного очага занимает одно из основных мест в борьбе с хирургической инфекцией. Однако традиционная антибактериальная терапия имеет ряд недостатков. Так, препараты, введенные в кровяное русло, как правило, с одной стороны, небезвредны для организма, а с другой стороны, не создают необходимой концентрации в очаге поражения. Действие же препарата при местном применении непродолжительно в результате инактивации и удаления из раны вместе с экссудатом.

Преодолеть указанные недостатки в большинстве случаев удастся при использовании антибактериальных препаратов, включенных посредством иммобилизации в полимерные материалы.

Характерной тенденцией современного этапа работ по созданию полимерных материалов медицинского назначения является создание материалов, обладающих комплексом свойств, например постепенно рассасывающихся гемостатических материалов, оказывающих антимикробное и ранозаживляющее действие.

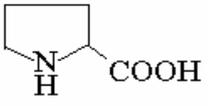
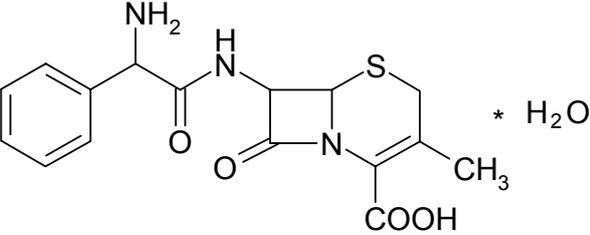
Исходя из вышесказанного, препарат, предназначенный для лечения гнойно-воспалительных раневых осложнений, должен содержать в своем составе целый комплекс веществ, одновременно проявляющих различные медико-биологические свойства. В качестве полимера была взята монокарбоксилцеллюлоза (МКЦ) с $OE=4,50$ мг-экв/г, полученная окислением оксидом азота (*IV*). Выбор МКЦ неслучаен, так как МКЦ – признанный во всем мире гемостатик, который применяется практически во всех видах хирургических, гинекологических, травматологических и других операций. Она биodeградирует в организме в течение 24 суток без образования токсических или раздражающих веществ. Кроме того, она доступна на рынке РБ, так как ее производит Борисовский завод медпрепаратов.

В качестве вещества, проявляющего антибактериальные свойства, был выбран один из наиболее распространенных в настоящее время антибиотиков цефалоспоринового ряда цефалексин, который обладает широким спектром антимикробного действия по отношению как к Грам(+) так и к Грам(-) бактериям [2, с. 218]. Для стимуляции процессов регенерации и формирования грануляционной ткани использована аминокислота L-пролин.

Формулы и молекулярные массы изучаемых веществ приведены в таблице.

Таблица

Формулы и молекулярные массы изучаемых веществ

Формула	Название	Молекулярная масса
	L-пролин	115,1
	Цефалексин	365,4

Для получения такой пленки необходимо найти оптимальные условия иммобилизации цефалексина и L-пролина на МКЦ, т. е. изучить их сорбцию в различных условиях.

Сорбция цефалексина МКЦ изучалась из водных растворов в диапазоне концентраций $5 \cdot 10^{-4}$ – $3 \cdot 10^{-2}$ моль/л при температуре 298 ± 1 К в течение 24 ч. Содержание препарата в образце определялось по азоту методом Кьельдаля.

На основании полученных данных была получена кривая сорбции, которая имеет вид изотермы Лэнгмюра (рис.1).

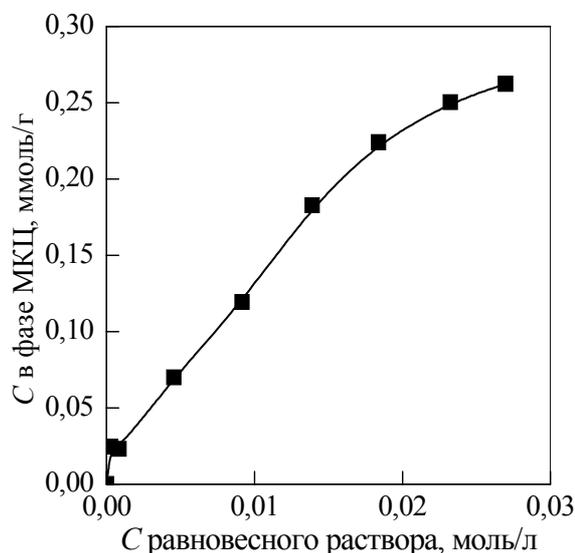


Рис. 1. Изотерма сорбции цефалексина МКЦ

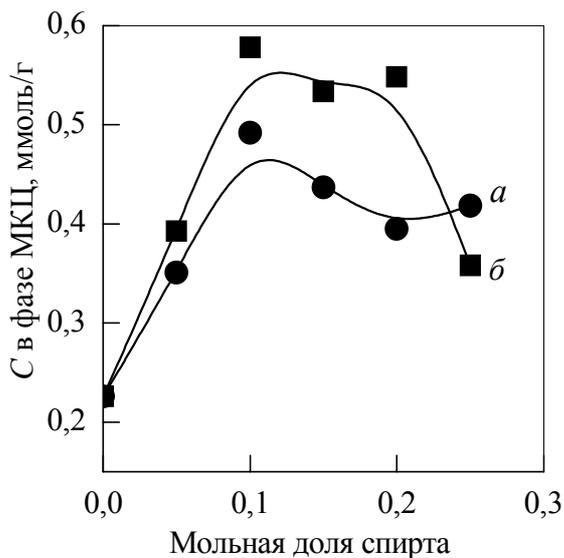


Рис. 2. Зависимость сорбции цефалексина от мольной доли органического соразтворителя:
а – этанол, б – изопропанол

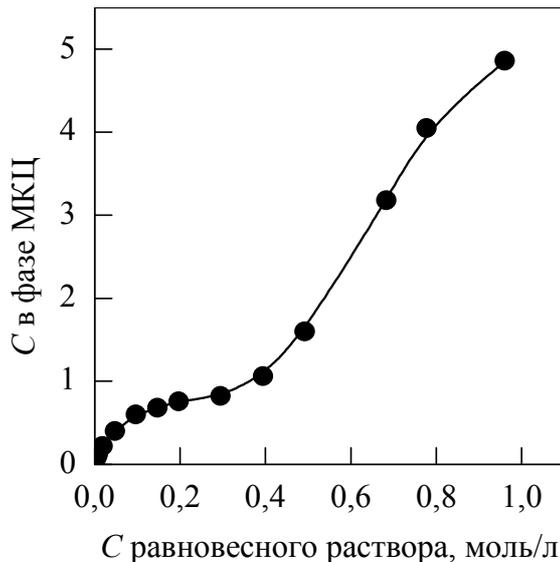


Рис. 3. Изотерма сорбции L-пролина МКЦ

Была изучена зависимость (рис. 2) сорбции цефалексина МКЦ из водно-этанольных и водно-изопропанольных сред.

Видно, что сорбция цефалексина при добавлении спирта проходит через максимум при мольной доле 0,1. Это объясняется тем, что при добавлении спирта значительно возрастает растворимость цефалексина, максимум которой приходится на мольную долю спирта 0,1.

Сорбцию L-пролина МКЦ изучали в статических условиях при 298 ± 1 К в течение суток в диапазоне исходных концентраций $6 \cdot 10^{-4}$ –1,0 моль/л. При более высоких концентрациях происходит разволокнение МКЦ. Содержание препарата в образце определялось по азоту методом Кьельдаля.

Установлено, что сорбция L-пролина МКЦ описывается изотермой Лэнгмюра в области концентраций до 0,3 моль/л (рис. 3). При более высоких концентрациях пролина сорбция становится полимолекулярной.

Нами установлено, что полимолекулярная сорбция пролина может быть описана на основе потенциальной теории Поляни.

В рамках этого подхода сорбция L-пролина может быть представлена как своего рода его осаждение из раствора, заполняющего аморфные участки МКЦ.

На рис. 4 приведена зависимость сорбции цефалексина и пролина от рН исходных растворов.

Видно, что максимальная сорбция обоих веществ приходится на рН 3–3,5, т. е. на область, соответствующую полной диссоциации карбоксильных групп МКЦ и раскрытию молекул МКЦ под действием электростатических сил. Дальнейшее снижение сорбции связано с тем, что по мере роста концентрации ионов Na растет экранирование карбоксильных групп МКЦ, что приводит к уменьшению набухания и сорбции.

На основании анализа ИК-спектров было установлено, что между МКЦ и изучаемыми веществами происходят ионообменные взаимодействия, что подтверждается уменьшением интенсивности полосы поглощения 1750 см^{-1} валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ карбоксильных групп и увеличением интенсивности полос поглощения 1610 и 1420 см^{-1} – антисимметричных и симметричных валентных колебаний карбоксилат ионов COO^- .

Анализируя полученные экспериментальные данные, можно предложить условия для получения двухкомпонентного полимер-лекарственного комплекса МКЦ-цефалексин-пролин в виде совместной сорбции цефалексина и L-пролина МКЦ из водных растворов, содержащих соляную кислоту в концентрации $0,005\text{ M}$.

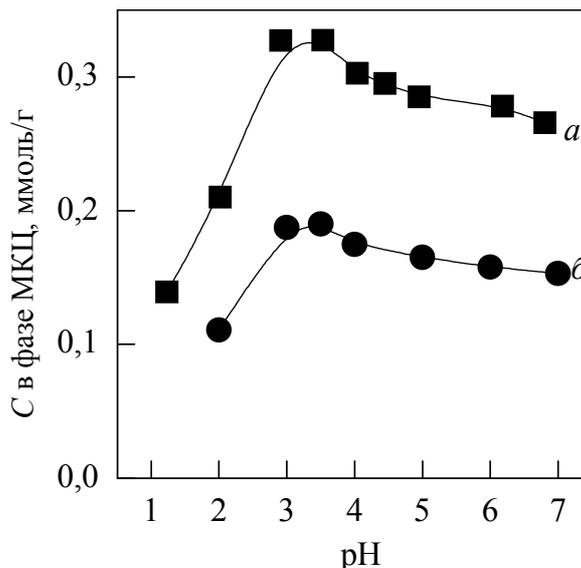


Рис. 4. Зависимость сорбции от рН исходного раствора:
а – L-пролин, б – цефалексин

Литература

1. *Лыткин М. И.* Инфекция в абдоминальной хирургии // Вест. хирургии. 1990. № 3. С. 145–150.
2. *Маишковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 1998. 576 с.