

ДУБЛИРОВАННЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ПЛЕНКИ С АНТИБИОТИКАМИ

Г. А. ЧУХАДЖЯН, Ф. А. САРКИСЯН, С. А. КАРАПЕТЯН, К. М. КОЧАРЯН,
А. Х. МАШИНЯН, Г. А. ГЕВОРКЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

Ереванский медицинский институт

Поступило 15 III 1984

Приготовлены дублированные самоклеющиеся биосовместимые полимерные пленки, содержащие антибиотики в гидрофильном слое. В состав пленок, кроме антибиотиков, входит ряд вспомогательных веществ, которые позволяют сохранить активность антибиотика в пленке свыше 1 года и пролонгируют действие препарата.

Библ. ссылки 13.

Ранее нами был описан способ получения двухслойных самоклеющихся биосовместимых полимерных пленок [1, 2]. Дублирование слоев—гидрофильного и гидрофобного, в пленке, с одной стороны, обеспечивает хорошее склеивание с влажной поверхностью биологического объекта за счет гидрофильного слоя, с другой—защищает гидрофобным слоем от повреждений (попадания механических примесей, микроорганизмов) внутренний слой, а также регулирует избирательную газопроницаемость в защищаемую раневую поверхность. В последующей работе нами было показано, что дублированным пленкам можно придавать направленное терапевтическое действие, а именно, была разработана технология внесения в гидрофильный слой маслорастворимых препаратов и витаминов [3].

В настоящей работе предпринята попытка ввести в состав пленки антибиотики и тем самым придать пленкам выраженные антибактериальные, противовоспалительные свойства. Одновременно была поставлена цель при помощи ряда веществ продлить и усилить действие антибиотиков при их местном применении.

Разработка метода получения антибактериальных пленок сводилась к следующему: получить стабильные водные растворы антибиотиков, отрегулировать кислотность среды для проявления максимальной активности антибиотиков, придать препаратам пролонгированное действие, проверить, сохраняется ли активность застabilизированных таким путем антибиотиков в готовой пленке, выявить оптимальные условия стерилизации пленок и т. д.

В качестве стабилизаторов для водных растворов антибиотиков был испытан ряд стабилизаторов-восстановителей, таких как натриевые, кальциевые, магниевые соли, формальдегидсульфокислоты (ронгалиты Na, Ca, Mg), сульфат-, тиосульфат-Na, натриевая соль этилендиамингетрауксусной кислоты (Na-ЭДТА) и др. Выбор стабилизатора для каждого антибиотика производился в два этапа: сначала проверялась способность данного стабилизатора сохранять активность антибиотиков в водном растворе, а затем—активность антибиотика в готовой пленке.

Стабильность антибиотиков в водных растворах, содержащих различные стабилизаторы, определялась спектрофотометрическим методом. Измерялся коэффициент светопоглощения при данной длине волны для препаратов сразу после растворения в воде и через 10 суток хранения. По изменению коэффициента светопоглощения судили о степени сохранности, т. е. о пригодности данного стабилизатора. Если через 10 суток изменения не происходило, состав применялся для отливки пленок. В дальнейшем мы от этого метода отказались, поскольку введение в раствор различных вспомогательных веществ, полимеров и т. д. не позволяло спектрофотометрически четко оценить степень сохранности антибиотика в растворе. Вместо этого проводилась микробиологическая оценка активности антибиотиков как в водном растворе до отливки пленок, так и после—в готовой пленке. Микробиологический метод обладает высокой чувствительностью и позволяет пользоваться большими разведениями [4].

В готовой пленке активность антибиотика определяли следующим образом: пленка определенного размера встряхивалась в воде до полного перехода гидрофильного слоя в воду и затем определялась активность в водном элюате.

Исследования показали, что свойства пленки позволяют количественно перевести антибиотик из гидрофильного слоя (точнее, вместе с гидрофильным слоем) в водный раствор. Интересно отметить, что из пленок с антибиотиком (сульфатом неомидина), приготовленных на основе этилцеллюлозы и касторового масла, экстракцией водой удастся извлечь антибиотик всего на 40% [5]. Этот показатель является важной характеристикой пленки, поскольку позволяет судить о полной высвобождаемости и проникновении антибиотика и пленки в раневую участок.

Результаты микробиологических исследований водных экстрактов показали, что минимальная ингибирующая концентрация антибиотиков—мономицина и линкомицина в пленке, при которой отсутствуют признаки роста штамма на поверхности агара, со всеми стабилизаторами равна 8 мг/мл во все сроки исследования (2 нед., 1, 3, 6, 9 месяцев, 1 год). С цепоорином минимальная ингибирующая концентрация также равна 8 мг/мл в присутствии ронгалита во все сроки определения, а в присутствии остальных стабилизаторов на поверхности агара наблюдается рост во всех разведениях.

Одной из наиболее актуальных проблем современной фармакотерапии является обеспечение пролонгированного действия лекарства. Полимеры, входящие в состав пленки (солвар, сополимеры ВП с ВА), сами являются хорошими пролонгаторами. Кроме того, известно, что поливинилпирролидон (ПВП) является хорошим пролонгатором [6, 7], в связи с чем он также был введен в состав гидрофильного слоя пленки.

Для проявления максимальной активности антибиотика и его пролонгирования необходимо обеспечить определенную кислотность среды. Для исследуемых нами антибиотиков наибольший эффект наблюдается при значениях рН в области 6—9. Регулирование кислотности производилось моноэтаноламином.

Таким образом, стабильные водные растворы антибиотиков после доведения рН среды до требуемого значения вместе с клеящим и пролонгирующим полимером отливались на готовый гидрофильный слой. Технология приготовления гидрофобного слоя такая же, как для базовой двухслойной пленки [1].

Введение антибиотиков несколько ослабило адгезионные свойства пленки. Для увеличения клеящей способности в состав гидрофильного слоя пленки вместо солвара был введен сополимер ВП с ВА с разным соотношением исходных мономеров (70 : 30, 80 : 20, 90 : 10), обладающий хорошей адгезией. Исследования показали, что лучшей клеящей способностью обладают пленки, содержащие сополимер с соотношением исходных компонентов 90 : 10. Распределение антибиотика в данном случае равномерно, как и в случае солвара.

Экспериментальная часть

1. Исходные материалы и препараты

Антибиотики. Использовались: стрептомицин, линкомицин, мономицин, тетрациклин, цепорин, рондомицин и гентамицин.

Полиэтиленгликоли. Использовались отечественные промышленные образцы, а также импортные.

Полиоксизтилированные производные сорбитана (твинны). Использовались отечественные препараты, а также препараты фирмы «Fegak-Berlin».

Поли-2-оксизтилметакрилат получался по [8]. Сополимер 2-оксизтилметакрилата с N-винилпирролидоном и этиленгликольдиметакрилатом получался по [9], а сополимер с *n*-дивинилбензолом — по [10]. Поливинилбутираль применялся после 2-кратного осаждения водой из спиртового раствора.

Частично омыленный поливинилацетат. Применялся промышленный образец марки «Солвар» после 2-кратного осаждения спиртом.

Сополимеры винилпирролидона с винилацетатом с соотношением исходных мономеров 70 : 30, 80 : 20, 90 : 10 получались по [11].

Натриевая соль формальдегидсульфокислоты (ронгалит). Использовались отечественные и импортные образцы.

2. Методика приготовления пленок с антибиотиками

Гидрофобный слой двухслойной полимерной пленки отливался из спиртового раствора поли-2-оксизтилметакрилата или его сополимеров [1], а также из поливинилбутираля [2].

Для приготовления гидрофильного слоя пленки определенное количество антибиотика растворялось в дистиллированной воде, добавлялся пролонгирующий полимер (ПВП), смесь перемешивалась до полного растворения компонентов, рН доводился моноэтаноламином до требуемого значения, добавлялись стабилизаторы, раствор солвара или сополимера винилпирролидон-винилацетат. Все перемешивалось до получения гомогенного раствора. Полученный раствор отливался на готовую гидрофобную подложку.

В растворе для отливки гидрофильного слоя содержание антибиотика составляет 1—5%. Такое количество является оптимальным для проявления терапевтического эффекта [12, 13].

Раствор солвара. 9 г солвара и 1 г ПЭГ-1500 растворялось в 60 мл дистиллированной воды.

Раствор сополимера винилпирролидон-винилацетат [90 : 10]. 18 г сополимера и 1 г ПЭГ-1500 растворялось в 60 мл дистиллированной воды.

Пленки отливались на предварительно силиконизированные стеклянные пластинки площадью 400 см². Расходуется по 6 мл обоих растворов для отливки. Предлагается состав гидрофильного слоя для получения антибактериальных пленок: 1 г мономицина, 1 г ПВП растворяют в 6 мл дистиллированной воды, доводят pH до 9, добавляют 0,04 г ронгалита (или тиосульфата Na, Na-ЭДТА, сульфата Na). Смешивают с 14 мл раствора сополимера или солвара и отливают на гидрофильный слой. В готовой пленке содержится 0,75 мг/см² мономицина.

Аналогичным образом получены пленки с содержанием 0,6; 0,12; 0,6; 0,4; 0,1 и 0,4 мг/см² линкомицина, рондомицина, цефоприна, гентамицина, тетрациклина и стрептомицина, соответственно.

3. Упаковка и стерилизация пленок

Полученные прозрачные пленки разрезались на части размерами от 1×1 см до 50×50 см, упаковывались в целлофановые мешочки по 2 штуки с прослойками из пергаментной бумаги, герметично сваривались и стерилизовались облучением из источника Co⁶⁰ на воздухе дозы в 2,5 Мрад или УФ лампами БУВ-30 и ОБП-450 при 30-минутной выдержке на расстоянии 10—15 см от ламп. Эти условия достаточны для надежной стерилизации пленок с полным сохранением их физико-химических свойств и биологической активности.

4. Исследование антибактериальной активности пленок

Для исследования активности антибиотиков в качестве тест-культуры использовали бульонную культуру в ранней стационарной фазе роста из расчета 10 млн. микробных тел на 1 мл, а питательной средой служил агар с 110—130 мг процентов аминного азота, pH 7,2—7,4. Для получения основного раствора необходимо было количественно перевести антибиотик из гидрофильного слоя пленки в дистиллированную воду.

Пленку размерами 8×8 см, содержащую 50 мг антибиотика, вносили в 5 мл дистиллированной воды и встряхивали 5—10 мин. Гидрофильный слой пленки с антибиотиком растворялся в воде, в результате чего получался основной раствор антибиотика. Основной раствор антибиотика содержал в 1 мл 10 мг антибиотика, т. е. 10 тыс. ед. Из основного раствора для каждого антибиотика готовилась серия из 10 разведений с понижающейся концентрацией антибиотика: 1024; 512, 256, 128, 32, 16, 8, 4, 2 мг/мл. Параллельно готовились контрольные водные растворы соответствующих антибиотиков. Чашки с разведениями ан-

тибиотиков и с нанесенной культурой инкубировались при 37° 16—20 ч. Метод разведений дает возможность определить минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика для данного штамма.

ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԿՐԿՆԱԿՎԱԾ ՊՈԼԻՄԵՐԱՅԻՆ ԹԱՂԱՆԹՆԵՐ

Գ. Ա. ՉՈՒԽԱԶՅԱՆ, Յ. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Կ. Մ. ԲՈՉԱՐՅԱՆ,
Զ. Խ. ՄԱՇԻՆՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ և Է. Ս. ԴԱԲՐԵԼՅԱՆ

Մշակված է երկշերտ, ինքնադժվար, կենսաամատեղելի թաղանթների պատրաստման տեխնոլոգիա: Թաղանթների կազմի մեջ բացի անտիբիոտիկներից մտնում են մի շարք օժանդակ նյութեր, որոնք թույլ են տալիս պահպանել անտիբիոտիկների ակտիվությունը թաղանթներում մեկ տարուց ավել և երկարաձգում են պրեպարատի ազդեցությունը:

DOUBLED POLYMER FILMS CONTAINING ANTIBIOTICS

G. A. CHOUKHAJIAN, F. A. SARKISSIAN, S. A. KARAPETIAN,
K. M. KOCHARIAN, N. Ch. MASHINIAN, G. A. GUEVORKIAN
and E. S. GABRIELIAN

The technology of preparing double-layer self-sticking biologically related membranes has been developed. Besides the antibiotics several auxiliary products are included in the composition of the membrane which permit to maintain the antibiotic activity in the membranes more than one year and prolong the effect of the preparation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Գ. Ա. Կուխաճյան, Խ. Խ. Գեվորկյան, Ս. Ա. Կարապետյան, Յ. Ս. Գաբրիելյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 36, 255 (1983).
2. Խ. Խ. Գեվորկյան, Գ. Ա. Կուխաճյան, *Ավտ. սվիդ. СССР, № 722214* (1978), *Бюлл. изобр.* (1979).
3. Գ. Ա. Կուխաճյան, Փ. Ա. Տարկիսյան, Ս. Ա. Կարապետյան, Յ. Ս. Գաբրիելյան, *Արմ. քիմ. ժ.*, 37, 512 (1984).
4. Լ. Ս. Վաշուկո, Ա. Լ. Ադարչենկո, *Методические рекомендации*, Минск, 1974.
5. Մ. Գ. Ագեևա, Խ. Ա. Վակուլենկո, Ե. Վ. Կոչետկովա, Ս. Խ. Էյդելշտեյն, *Антибиотики*, 17, 70 (1972).
6. Rhan Karrar Ahmad, Hill Stuart Anthony, *Англ. пат. № 33472175*; *РЖХим.* 50270П (1980).
7. Sekikawa Hitoshi, Nakano Masahtro, Arita Takahichi, *Chem. and Pharm. Bull.*, 27, № 5, 1223 (1979), *РЖХ*, 240309 (1979).
8. *Пат. США № 3963685*, *РЖХ*, 4С 423П (1977).
9. Т. Кюури, *Франц. пат. № 7526347* *РЖХ*, 77485П (1978).
10. Т. Кэити, Т. Тоёхару, М. Такеси, *Яп. пат. № 49—26514*, *РЖХ*, 6С444П (1975).
11. М. Sellgher, G. Aumann, *J. Macromol. Chem.*, 176, 609 (1975).
12. Ю. Ф. Майчук, *Антибиотики в офтальмологии*, Изд. «Медицина», М., 1973.
13. Утиляма Хироси, Мацукума Акира, Катада Тэцуо, *Яп. пат. № 56—95055*, *РЖХ*, 50224П (1984).