

# Исследование кинетики антимикробного препарата декаметоксина

Г. К. ПАЛИЙ, А. А. НАЗАРЧУК, А. И. КУЛАКОВ, Г. Г. НАЗАРЧУК, Д. В. ПАЛИЙ, Б. Н. БЕРЕЗА, Д. П. ОЛЕЙНИК

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

## Kinetics of Decamethoxine, an Antimicrobial Agent

G. K. PALYI, A. A. NAZARCHUK, A. I. KULAKOV, G. G. NAZARCHUK, D. V. PALYI, B. N. BEREZA, D. P. OLEINIK

N. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Приведены результаты исследования кинетики антимикробного препарата декаметоксина (ДКМ), находившегося в медицинских антимикробных текстильных материалах. Показано, что элюция ДКМ представляет сложный диффузионно-кинетический процесс, который зависит от его концентрации и экспозиции.

*Ключевые слова:* кинетика, антисептики, декаметоксин, полимерный состав, диффузия.

The kinetics of decamethoxine liberation from medical antimicrobial textiles was studied. The elution of decamethoxine was shown to be a complicated diffusive-kinetic process dependent on the exposure and concentration of decamethoxine.

*Key words:* kinetics, antiseptics, decamethoxine, polymeric composition, diffusion.

## Введение

Антимикробная активность антибиотиков, антисептиков зависит от концентрации препаратов в тканях, биологических жидкостях. Она относится к параметрам, которые определяют эффективность антибиотикотерапии, антисептикотерапии. На основании данных о концентрации противомикробных средств разрабатывают стандартные схемы применения антимикробных препаратов [1].

Для оценки современных медицинских материалов недостаточно сорбционных, гигроскопических, эластических характеристик. Увеличение микробной нагрузки в больничной среде, повышение устойчивости возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний к противомикробным лекарственным препаратам требуют усиления комплекса мероприятий, направленных на повышение эффективности предупреждения, лечения заболеваний.

Для улучшения мероприятий по противомикробной профилактике и терапии инфекций приобретает важную роль разработка материалов медицинского назначения с пролонгированными антимикробными свойствами. В наше время широко используют физический способ введения лекарственных препаратов в текстильные материалы при помощи полимерных композиций. Создание

перевязочных материалов с пролонгированным антимикробным действием сопряжено с важной проблемой выбора полимеров, которые обеспечивают дозированное высвобождение препаратов.

Согласно требованиям, которые предъявляют к медицинским антимикробным материалам, полезными свойствами владеют натуральные полимеры-полисахариды. Известны композиции, которые содержат альгинат натрия-кальция, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, поливинилловый спирт, хитозан, коллаген, крахмал и др. Несмотря на широкое разнообразие существующих полимеров, ни один из них не обеспечивает достаточно эффективную и стабильную доставку антимикробного препарата [2–4]. Поэтому, изучение кинетики лекарственных антимикробных средств является актуальной проблемой для обоснования эффективности антимикробных медицинских материалов с пролонгированным действием.

Цель настоящей работы — исследование кинетики лекарственного антимикробного препарата декаметоксина.

## Материал и методы

В данной работе приведены результаты исследования антимикробных текстильных материалов медицинского назначения, обработанных составом, который содержит антисептический лекарственный препарат декаметоксин (декаметилен-1, 10-бис-диметилкарбментоксиметил амония дихлорид [5, 6]), натриевую соль карбоксиметилкрахмала (КМК), оксиэтилцеллюлозу (ОЭЦ), поливинилацетатную дисперсию (ПВА), воду [7].

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: 21018 Украина, Винница, ул. Пирогова, 56. Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова

Для исследования использовали текстильные материалы: марлю (ГОСТ 1172-93), вату (ТУ У 24.4-31301408-002-2001 (ГОСТ 5556-81), бязь (ТО 17 МД 13-26-96), обработанных двухваннным способом. В первой ванне на протяжении двух минут обрабатывали текстильный материал полимерным составом (КМК, ОЭЦ, ПВА) с модулем ванны (МВ) 5, плюсовали до отжима 80%, затем погружали во вторую ванну с декаметоксином (ДКМ) на две минуты, МВ — 5, плюсовали до отжима 100%, сушили постепенно.

Для количественного определения ДКМ 0,5 мл водного раствора помещали в мерную колбу на 25 мл, прибавляли 2 мл 0,1% раствора поливинилового спирта, 1 мл 0,07 раствора эозина, 1,5 мл 0,05 М раствора соляной кислоты, доводили объём раствора до метки и перемешивали (раствор А). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре (длина волны 540 нм; толщина кюветы 10 мм) в сравнении с раствором, приготовленным аналогично раствору А, за исключением ДКМ. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (РСО). Содержание ДКМ (г/мл) рассчитывали по формуле [8]:

$$C_{ДКМ} = \frac{(D_1 \times 25 \times m_0 \times 1)}{(D_0 \times 500 \times 0,5 \times 25)} = \frac{(D_1 \times m_0)}{(D_0 \times 250)}, \quad (1)$$

где  $C_{ДКМ}$  концентрация ДКМ в водной фазе, г/см<sup>3</sup>;  $D_1$  — оптическая плотность рабочего раствора;  $D_0$  — оптическая плотность рабочего стандартного образца ДКМ;  $m_0$  — масса навески рабочего стандартного образца ДКМ, г.

Исследования кинетики ДКМ проводили на протяжении 360 часов (15 суток). Для получения достоверных экспериментальных результатов каждую экспериментальную точку повторяли трижды. Ошибка в исследованиях не превышала 5%. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2007 и «Statistica 8,0».

## Результаты и обсуждение

На рис. 1 приведены кинетические кривые высвобождения (выход) антимикробного лекарственного препарата ДКМ из бязи медицинского назначения, обработанной антимикробной полимерной композицией, в зависимости от времени нахождения образца в контакте с водной фазой. Аналогичные кривые получены в случае использования импрегнированных ваты и марли.

Наблюдали отсутствие кинетических границ, характерных для диффузионного высвобождения антисептика. На кинетических кривых, нелинейных от времени, отрезок в начале и линейное нарастание концентрации в конце указывали на сложный характер высвобождения ДКМ из текстильного материала (см. рис. 1). На основании полученных результатов установлено, что кинетика ДКМ начинается с процесса десорбции по типу диффузии (100 часов), высвобождения лекарственного препарата с постоянной скоростью нулевого порядка, которая не зависела от концентрации этого лекарственного препарата.

Кинетику высвобождения ДКМ в водную фазу можно описать диффузионно-кинетическим уравнением (для одностороннего направления) [9]:

$$\frac{\partial C_{ДКМ}}{\partial \tau} = D_{ДКМ} \frac{\partial^2 C_{ДКМ}}{\partial x^2} + k, \quad (2)$$

где  $D_{ДКМ}$  — эффективный коэффициент диффузии декаметоксина, см<sup>2</sup>/с;  $k$  — константа гидролитической деструкции полимерной компози-

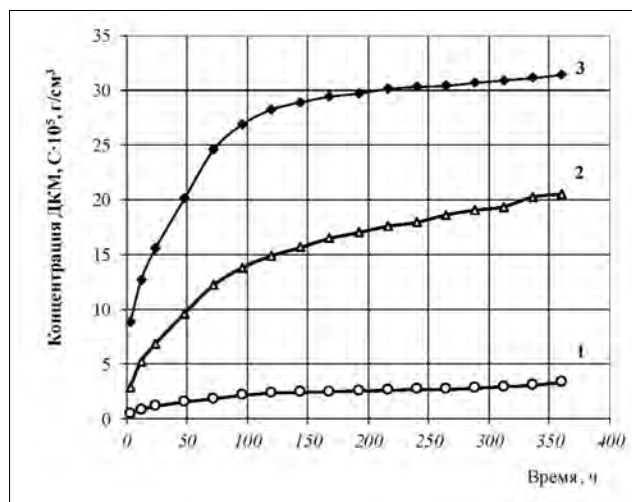


Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения антисептика ДКМ из полимерного состава в водную фазу. 1 — концентрация ДКМ 0,1%; 2 — 0,5%; 3 — 1%.

ции, с<sup>-1</sup>;  $x$  — направление диффузии, см;  $\tau$  — время диффузии, с.

Исключив линейную часть  $k \cdot \tau$  из значений ординат ( $C_{ДКМ} - k \cdot \tau = m_\tau$ ) уравнения (2), кинетика ДКМ в водную фазу соответствует второму закону Фика, который характеризует изменение концентрации лекарства во времени и пространстве [9]:

$$\frac{\partial C_{ДКМ}}{\partial \tau} = D_{ДКМ} \frac{\partial^2 C_{ДКМ}}{\partial x^2} \quad (3)$$

Согласно уравнению, у поверхности распределение высвобождения вещества происходило за счёт диффузии по градиенту концентрации, скорость которой находилась в прямой зависимости от концентрации ДКМ в текстильном материале. Коэффициент диффузии в уравнении (3) является функцией молекулярных свойств вещества, которое диффундирует. Для определения диффузионной составляющей в кинетике выхода антисептика исключали линейную часть из общей концентрации, которая обусловлена гидролитической деструкцией полимерного состава в водной фазе.

Из данных графиков (рис. 2), характерных для диффузии ( $m_\tau/m_\infty - \tau^{1/2}$ ), видно, что на начальном этапе (зона I) им был присущ линейный характер (диффузионная десорбция ДКМ в водную фазу).

В диапазоне концентраций ДКМ от 0,1 до 1% идентичный угол наклона диффузионных кривых свидетельствовал о независимости значения коэффициента диффузии от концентрации ДКМ. Зона (II) характеризует высвобождение ДКМ в результате гидролитической деструкции полимерной композиции в водной фазе (см. рис. 2).

Концентрации антисептика ( $m_\infty$ ) легко определяют из кинетических кривых. Концентрации ДКМ, высвобождающегося в водную фазу, описывает уравнение:

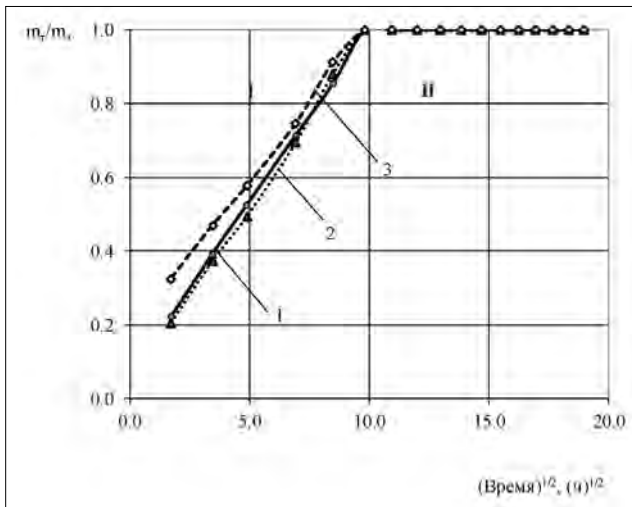


Рис. 2. Вклад диффузии в общую кинетику высвобождения ДКМ из полимерного состава в водную фазу.

1 – концентрация ДКМ 0,1%; 2 – 0,5%; 3 – 1%.

$$C_{\text{ДКМ}}(\tau) = m_{\tau}(\tau) + k\tau, \quad (4)$$

где  $m_{\tau}(\tau)$  – количество высвободившегося антисептика ДКМ путём диффузии, г/см<sup>3</sup>;  $k$  – константа гидролитической деструкции полимерного состава, г/см<sup>3</sup>·год;  $\tau$  – время контакта антисептического материала с водной фазой, год.

В уравнении (4) константа гидролитической деструкции определяет количество полимерного состава, подвергнувшегося деструкции в единице объёма за время экспозиции. По достижении пограничной концентрации ДКМ в водной фазе за счёт диффузии ( $m_{\infty}$ ) кинетику определяли по уравнению (4):

$$C_{\text{ДКМ}}(\tau) = m_{\infty} + k\tau, \quad (5)$$

где  $m_{\infty}$  – количество высвобождённого ДКМ в процессе диффузии.

Доказано, что количество ДКМ, высвободившегося путём диффузии в водную фазу, было прямо пропорциональным концентрации этого антисептика на текстильном материале (0,1–1%) и составляло 90% общего его значения. Таким образом, процесс высвобождения ДКМ из текстильного антимикробного материала, следует характеризовать эффективным коэффициентом диффузии (рис. 3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Навашин С. М., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия: справочник. М.: 1982; 496.
2. Олтаржевская Н. Д., Коровина М. А., Савилова Л. Б. Текстиль и медицина. Перевозочные материалы с пролонгированным действием. Росс хим журн 2002; XLVI: 1: 133–141.
3. Юданова Т. Н., Решетов И. В. Современные раневые покрытия: получение и свойства. Хим-фарм журн 2006; 40: 2: 24–31.
4. Ковальчук В. П. Экспериментальное исследование свойств антимикробных текстильных материалов. Вест Винницкого гос мед универ 1998; 1: 134–135.

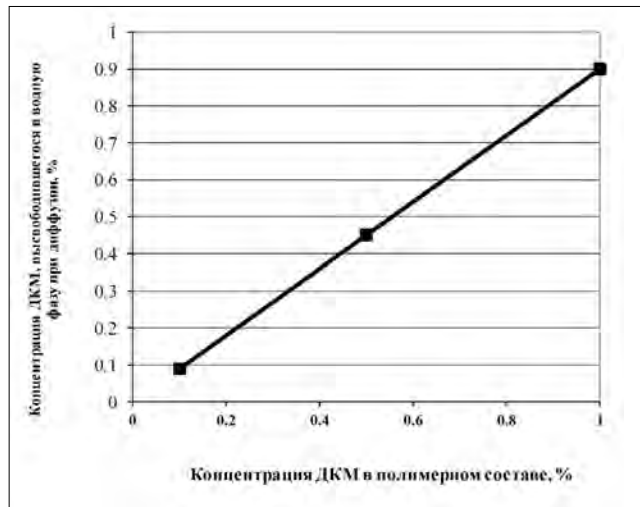


Рис. 3. Зависимость между концентрацией ДКМ на текстильном материале и его количеством, высвободившемся в водную фазу путём диффузии.

Параллельно диффузии наблюдали линейную кинетику выхода ДКМ. Скорость кинетики в пределах от 0,1 до 1% концентраций антимикробного лекарственного средства была постоянной. Результаты проведённого исследования позволили установить определённую закономерность кинетики ДКМ из полимерного состава, находившегося на медицинском текстильном материале. Полученные данные целесообразно использовать в медицинской практике.

## Выводы

1. ДКМ высвобождается из медицинских текстильных материалов в течение 15 суток. Скорость высвобождения антисептика ДКМ является постоянной и находится в пределах 0,1–1% препарата.

2. Кинетика высвобождения ДКМ в водную фазу протекает по сложному диффузионно-кинетическому варианту. Диффузия ДКМ из медицинского текстиля, деструкция полимерного состава влияют на кинетику этого антисептика.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: 2007; 953.
6. Weuffen W., Berencsi G., Groschel D., Kemter B., Kramer A., Krasilnicov A.P. Handbuch der antiseptic verlag volk und gesund. Berlin. Band II. Teil 3. 1987; 552–566.
7. Патент №74853. Украина. Композиция для придания медицинским текстильным материалам антимикробных свойств с пролонгированным действием. Назарчук А.А., Палий В.Г., Кулаков А.И. [и др.]. Заявлено 10.05.2012; опубликовано 12.11. 2012. Бюл. 2012. № 21. – 4 с.
8. Декасан. Decasanum. ФС 42У-30/60-362-98. Киев. 1998. – 6 с.
9. Воробьев А.Ч. Диффузионные задачи в химической кинетике: учеб. пос. М.: 2003; 98.