

УДК 541.64:536.7:532.73

**КИНЕТИКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АНТИБИОТИКА ЛИНКОМИЦИН  
ИЗ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ БИОПОЛИМЕРНЫХ МЕМБРАН  
НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ****<sup>1</sup>Севостьянов М.А., <sup>1</sup>Баикин А.С., <sup>1</sup>Насакина Е.О., <sup>1</sup>Сергиенко К.В., <sup>1</sup>Леонов А.В.,  
<sup>1</sup>Каплан М.А., <sup>1</sup>Конушкин С.В., <sup>2</sup>Хватов А.В., <sup>2</sup>Тертышная Ю.В., <sup>1</sup>Колмаков А.Г.***<sup>1</sup>Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук,  
Москва, e-mail: baikinas@mail.ru;**<sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва*

Разработана технология получения биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида с необходимыми для медицинского применения свойствами. Создана технология включения в полилактидные мембраны антибиотика общего действия – линкомицина. Изучено влияние толщины мембраны и pH окружающего мембраны раствора на кинетику высвобождения антибиотика из мембран. В работе показано, что кинетика высвобождения лекарственного вещества из биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида зависит от свойств иммобилизованного в мембране вещества, технологии изготовления мембраны и условий, при которых проводится экстракция. Сделан вывод, что биodeградируемые биополимерные мембраны, используемые в данном исследовании, по техническим параметрам пригодны для изготовления покрытий стентов и протезов с пролонгированным и контролируемым высвобождением лекарственных препаратов в окружающие ткани.

**Ключевые слова:** антибиотик, биodeградируемые мембраны, полилактид, линкомицин**STUDY OF REGULARITIES OF THE RELEASE OF ANTIBIOTIC LINCOMYCIN  
FROM POLYLACTIDE BIODEGRADABLE BIOPOLYMER MEMBRANES****<sup>1</sup>Sevostyanov M.A., <sup>1</sup>Baikin A.S., <sup>1</sup>Nasakina E.O., <sup>1</sup>Sergienko K.V., <sup>1</sup>Leonov A.V.,  
<sup>1</sup>Kaplan M.A., <sup>1</sup>Konushkin S.V., <sup>2</sup>Khvatov A.V., <sup>2</sup>Tertyshnaya Yu.V., <sup>1</sup>Kolmakov A.G.***<sup>1</sup>A.A. Baykov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, e-mail: baikinas@mail.ru;**<sup>2</sup>N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow*

The technology of obtaining biodegradable biopolymer membranes on the basis of polylactide with required for medical use properties. Technology developed to be included in polylactide membrane of the antibiotic to act lincomycin. The influence of the thickness of the membrane and the ambient pH of the membrane solution on the kinetics of antibiotic release from membranes. It is shown that the kinetics of release medicinal substances from biodegradable biopolymer membranes on the basis of polylactide depends on the properties of immobilized in the membrane substance, the technology of manufacturing membranes and the conditions under which extraction is carried out. Concluded that the biodegradable polymeric membranes used in this study are suitable for coating of stents and prostheses sustained and controlled release of drugs into the surrounding tissue.

**Keywords:** antibiotic, biodegradable membranes, polylactic acid, lincomycin

Разработка и изучение систем контролируемой доставки фармацевтических препаратов на основе биodeградируемых полимерных мембран является одним из наиболее перспективных и быстро развивающихся направлений химической технологии [5].

Одной из возможных областей применения данных систем контролируемой доставки является покрытие медицинских изделий типа «стент», служащих для расширения сужившихся полых органов организма человека. Локальное высвобождение лекарственных агентов из биodeградируемых покрытий способно решить целый ряд возникающих послеоперационных осложнений в месте имплантации стентов: образование повторного сужения-рестеноза, возникнове-

ние воспалительной реакции, тромбоза и др. Возникновение данных послеоперационных осложнений ведет к необходимости повторного хирургического вмешательства и замене стента, что ведет к дополнительным рискам для пациента. Поэтому в настоящее время идет активное исследование как материалов основы биodeградируемых покрытий, так и возможных для введения в покрытие лекарственных средств.

Основное преимущество систем контролируемой доставки состоит в возможности длительного и стационарного поддержания необходимого уровня фармацевтического препарата в тканях или биологических жидкостях в течение необходимого для терапии времени. Эффективность систем



Cary 100 (Varian, Австралия) [2, 4]. Суть метода заключается в сравнении спектральных свойств двух растворов, отличающихся по одному признаку. В нашем случае проводили сравнение раствора, образующегося над полилактидной мембраной с антибиотиком, и раствора над полилактидной мембраной без антибиотика. Данный подход позволяет учесть влияние полилактида, который тоже частично растворяется в водных растворах. Контроль pH растворов проводили с помощью прибора Эксперт-001 (Эконикс, Россия) [1]. Для контроля растворения полилактида использовали сравнение раствора, образующегося над полилактидной мембраной, не содержащей антибиотик, и изначального раствора, в котором проходила экстракция веществ из мембран. Для моментальных количественных оценок высвобождения антибиотика из мембран на основе полилактида было необходимо определить коэффициенты молярного поглощения линкомицина, мы приняли его за 8300 л/моль при 192 нм [9].

Исследовано влияние pH на высвобождение линкомицина из биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида. В большинстве исследованных нами случаев скорость высвобождения антибиотиков из биodeградируемых биополимерных мембран на основе полилактида зависит от значений pH (табл. 1, 2). Хотя есть и свои исключения, например высвобождение линкомицина из фильтра толщиной 400 мкм, созданного на основе полилактида, слабо зависит от pH (табл. 3). В остальных случаях общей является следующая закономерность: чем ниже значение pH, тем быстрее идет высвобождение антибиотика. Так для фильтров толщиной 200 мкм при pH 5,8 и при pH 9,0 динамика выхода линкомицина на начальных участках отличается почти в 2 раза. Для фильтров толщиной 300 мкм при pH 5,8 и при pH 9,0 динамика выхода линкомицина на начальных участках отличается только в 1,5 раза.

**Таблица 1**

Высвобождение линкомицина из 200 мкм биodeградируемой биополимерной мембраны, созданной на основе полилактида, при разных значениях pH экстрагирующего водного раствора

Время, сутки	Экстракция линкомицина, моль/г сухого фильтра			
	pH 5,8	pH 6,3	pH 7,4	pH 8,5
1	0,0106 ± 0,0006	0,0049 ± 0,0004	0,0047 ± 0,0005	0,0046 ± 0,0004
2	0,0105 ± 0,0006	0,0099 ± 0,0006	0,0100 ± 0,0005	0,0096 ± 0,0007
3	0,0132 ± 0,0008	0,0166 ± 0,0010	0,0157 ± 0,0009	0,0222 ± 0,0013
5	0,0163 ± 0,0011	0,0204 ± 0,0012	0,0257 ± 0,0016	0,0302 ± 0,0019
7	0,0163 ± 0,0010	0,0218 ± 0,0013	0,0298 ± 0,0019	0,0361 ± 0,0023
10	0,0178 ± 0,0011	0,0220 ± 0,0014	0,0320 ± 0,0019	0,0431 ± 0,0027
13	0,0192 ± 0,0012	0,0233 ± 0,0014	0,0330 ± 0,0020	0,0454 ± 0,0023
15	0,0214 ± 0,0014	0,0233 ± 0,0015	0,0363 ± 0,0021	0,0456 ± 0,0030
30	0,0212 ± 0,0013	0,0250 ± 0,0016	0,0363 ± 0,0028	0,0456 ± 0,0027

**Таблица 2**

Высвобождение линкомицина из 300 мкм биodeградируемой биополимерной мембраны, созданной на основе полилактида, при разных значениях pH экстрагирующего водного раствора

Время, сутки	Экстракция линкомицина, моль/г сухого фильтра			
	pH 5,8	pH 6,3	pH 7,4	pH 8,5
1	0,0058 ± 0,0004	0,0044 ± 0,0006	0,0060 ± 0,0005	0,0061 ± 0,0004
2	0,0107 ± 0,0007	0,0114 ± 0,0007	0,0118 ± 0,0008	0,0121 ± 0,0007
3	0,0145 ± 0,0009	0,0159 ± 0,0011	0,0169 ± 0,0013	0,0277 ± 0,0015
5	0,0243 ± 0,0016	0,0257 ± 0,0016	0,0268 ± 0,0018	0,0325 ± 0,0019
7	0,0274 ± 0,0018	0,0278 ± 0,0019	0,0333 ± 0,0023	0,0395 ± 0,0025
10	0,0300 ± 0,0019	0,0281 ± 0,0017	0,0360 ± 0,0025	0,0431 ± 0,0026
13	0,0303 ± 0,0018	0,0330 ± 0,0022	0,0393 ± 0,0023	0,0451 ± 0,0029
15	0,0305 ± 0,0023	0,0330 ± 0,0020	0,0393 ± 0,0023	0,0455 ± 0,0027
30	0,0316 ± 0,0027	0,0353 ± 0,0025	0,0393 ± 0,0024	0,0476 ± 0,0029

Таблица 3

Высвобождение линкомицина из 400 мкм биодеградируемой биополимерной мембраны, созданной на основе полилактида, при разных значениях pH экстрагирующего водного раствора

Время, сутки	Экстракция линкомицина, моль/г сухого филтра			
	pH 5,8	pH 6,3	pH 7,4	pH 8,5
1	0,0029 ± 0,0002	0,0035 ± 0,0003	0,0032 ± 0,0002	0,0037 ± 0,0004
2	0,0059 ± 0,0004	0,0064 ± 0,0004	0,0061 ± 0,0004	0,0066 ± 0,0005
3	0,0140 ± 0,0008	0,0154 ± 0,0011	0,0146 ± 0,0008	0,0158 ± 0,0012
5	0,0339 ± 0,0020	0,0403 ± 0,0024	0,0365 ± 0,0018	0,0357 ± 0,0020
7	0,0973 ± 0,0050	0,0974 ± 0,0058	0,0975 ± 0,0036	0,1003 ± 0,0075
10	0,1009 ± 0,0046	0,0988 ± 0,0059	0,0970 ± 0,0039	0,1038 ± 0,0063
13	0,1013 ± 0,0045	0,1009 ± 0,0040	0,0982 ± 0,0032	0,1038 ± 0,0062
15	0,1013 ± 0,0046	0,1027 ± 0,0061	0,0982 ± 0,0044	0,1045 ± 0,0050
30	0,1020 ± 0,0034	0,1027 ± 0,0062	0,0990 ± 0,0048	0,1047 ± 0,0053

Исследовано влияние толщины биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида на высвобождение из них линкомицина. При кислых pH (< 7,0) на первые и вторые сутки экстракции наблюдается следующая закономерность – чем тоньше мембрана, тем быстрее идет высвобождение. Так при pH 5,8 в первые сутки из 200 мкм мембраны в раствор выходит линкомицина около 0,010 М, из 300 мкм – 0,006 М, из 400 мкм – 0,003 М. При более длительных временах экспонирования данная зависимость инвертируется: к 10 суткам из 200 мкм мембраны в раствор выходит линкомицина около 0,01 М, из 300 мкм – 0,03 М, из 400 мкм – 0,10 М. К 30 суткам данное правило сохраняется, из 200 мкм мембраны в раствор выходит линкомицина около 0,02 М, из 300 мкм – 0,03 М, из 400 мкм – 0,10 М.

В целом кинетика выхода линкомицина из биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида толщиной 200–300 мкм адекватно описывается экспоненциальным уравнением (Rise to Maximum) типа  $y = a(1 - e^{-bx})$ . Нужно отметить, что данный тип уравнения при подгонке имеет корреляцию с реальными результатами не менее  $R^2 = 0,96$ . Например, для формального описания кинетики выхода линкомицина из биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида толщиной 300 мкм при pH 5,8 параметр  $a = 0,0321$ ,  $b = 0,2359$ , при этом  $R^2 = 0,98$ . Кинетика выхода линкомицина из биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида толщиной 400 мкм адекватно описывается двумя уравнениями, последнее из которых является уравнением описывающим максимальное насыщение системы  $y = \text{const}$ .

Таким образом, в работе показано, что динамика высвобождения фармацевтического препарата линкомицина из биодеградируемых биополимерных мембран на основе полилактида зависит от техно-

логии изготовления мембраны и условий, при которых проводится экстракция. Биодеградируемые биополимерные мембраны, используемые в данном исследовании, по техническим параметрам вполне пригодны для изготовления покрытий стентов и протезов с пролонгированным и контролируемым высвобождением лекарственных препаратов в окружающие ткани [6].

#### Список литературы

1. Иванов В.Е., Карп О.Э., Попова Н.Р., Черников А.В., Гудков С.В., Брусков В.И. Образование долгоживущих форм белков сыворотки крови под действием тепла // Альманах клинической медицины. – 2014. – Т. 31. – С. 17–20.
2. Bruskov V.I., Karp O.E., Garmash S.A., Shtarkman I.N., Chernikov A.V., Gudkov S.V. Prolongation of oxidative stress by long-lived reactive protein species induced by X-ray radiation and their genotoxic action // Free Radical Research. – 2012. – Vol. 46. – P. 1280–1290.
3. Ezzat W.H., Keller G.S. The use of poly-L-lactic acid filler in facial aesthetics // Facial. Plast. Surg. – 2011. – Vol. 27(6). – P. 503–509.
4. Gudkov S.V., Astashev M.E., Bruskov V.I., Kozlov V.A., Zakharov S.D., Bunkin N.F. Self-oscillating water chemiluminescence modes and reactive oxygen species generation induced by laser irradiation; effect of the exclusion zone created by Nation // Entropy. – 2014. – Vol. 16(11). – P. 6166–6185.
5. Lasprilla A.J., Martinez G.A., Lunelli B.H., Jardini A.L., Filho R.M. Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices – a review // Biotechnol. Adv. – 2012. – Vol. 30(1). – P. 321–328.
6. Nasakina E.O., Baikina A.S., Sergienko K.V., Sevostyanov M.A., Kolmakov A.G., Goncharenko B.A., Zabolotnyi V.T., Fadeev R.S., Fadeeva I.S., Gudkov S.V., Solntsev K.A. Biocompatibility of nanostructured nitinol with titanium or tantalum surface composite layers formed by magnetron sputtering // Doklady Chemistry. – 2015. – Vol. 461 (1). – P. 86–88.
7. Saffer E.M., Tew G.N., Bhatia S.R. Poly(lactic acid)-poly(ethylene oxide) block copolymers: new directions in self-assembly and biomedical applications // Curr. Med. Chem. – 2011. – Vol. 18(36). – P. 5676–5686.
8. Sapra S., Stewart J.A., Mraud K., Schupp R. A Canadian study of the use of poly-L-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring // Dermatol. Surg. – 2015. – Vol. 41(5). – P. 587–594.
9. Sevost'yanov M.A., Fedotov A.Yu., Nasakina E.O., Teterina A.Yu., Baikina A.S., Sergienko K.V., Kolmakov A.G., Komlev V.S., Ivanov V.E., Karp O.E., Gudkov S.V., Barinov S.M. Kinetics of the release of antibiotics from chitosan-based biodegradable biopolymer membranes // Doklady Chemistry. – Vol. 465 (1). – P. 278–280.
10. Shue L., Yufeng Z., Mony U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers // Biomater. – 2012. – Vol. 2(4). – P. 271–277.