

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 541.183:541.64

doi: 10.17308/sorpchrom.2023.23/10994

### Гидрогелевые покрытия на основе фосфата целлюлозы в качестве пролонгированного носителя лекарственных средств

Татьяна Лукинична Юркштович<sup>1</sup>, Николай Константинович Юркштович<sup>2</sup>,  
Наталья Васильевна Голуб<sup>1✉</sup>, Раиса Ивановна Костерова<sup>1</sup>,  
Юлия Игоревна Пристромова<sup>1</sup>, Сергей Олегович Соломевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь, natali.golub@tut.by✉

<sup>2</sup>Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

**Аннотация.** Успешное применение мирамистина в качестве средства, обладающего бактерицидным действием в отношении аэробных и анаэробных бактерий, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, монокультур, стимулирует поиск нетоксичного носителя и пролонгатора его действия. Цель данной работы – создание пролонгированной формы мирамистина на основе фосфорилированной целлюлозы в виде гелеобразующей салфетки, а также изучение взаимодействия фосфата целлюлозы с мирамистином, кинетики высвобождения лекарственного вещества из фазы высокомолекулярного соединения. Выбор полимера-носителя обусловлен такими свойствами, как низкая токсичность, биосовместимость, способность к биодegradации, а также высокая сорбционная емкость по отношению к низко- и высокомолекулярным биологически активным веществам. Фосфат целлюлозы получали путем этерификации в системе ортофосфорная кислота – оксид фосфора(V) – трибутилфосфат. Методами ИК-спектроскопии, хроматографического анализа изучено влияние концентрации мирамистина в исходном растворе на степень включения его в состав фосфата целлюлозы в солевой (Na-форма) и водородной форме, степень набухания. Установлено, что изотермы сорбции мирамистина на фосфате целлюлозы описывается уравнением стехиометрической локальной сорбции. На основании экспериментальных данных рассчитаны сорбционные параметры и дана количественная оценка сорбции. В области исходной концентрации  $0.3 \cdot 10^{-3}$ - $1.4 \cdot 10^{-3}$  М сорбция мирамистина фосфатом целлюлозы протекает преимущественно по катионообменному механизму и находится в диапазоне 22.0-109.8 мг/г. По мере дальнейшего роста концентрации мирамистина во внешнем растворе увеличивается вклад необменного поглощения, однако предельная сорбционная емкость фосфата целлюлозы по отношению к мирамистину составляет небольшую долю от обменной емкости по первой ступени (17%). Получена микроволокнистая пористая салфетка на основе фосфата целлюлозы с введенным мирамистином, приведены кинетические кривые высвобождения мирамистина из фазы катионита с содержанием активного вещества 5.0 и 10.0 мг/г, соответствующем терапевтической дозе. Установлено, что включение мирамистина в состав солевой формы фосфата целлюлозы приводит к значительному замедлению высвобождения лекарственного вещества по сравнению с контрольным раствором. В условиях *in vitro* кинетические кривые имеют два участка: быстрое выделение мирамистина в течение часа (до 20%) и продолжительный линейный участок. Анализ кинетических кривых на основании модели Ritger-Perras, свидетельствует о том, что высвобождение мирамистина осуществляется по диффузионному механизму.

**Ключевые слова:** мирамистин, фосфат целлюлозы, гидрогель, сорбция, высвобождение.

**Для цитирования:** Юркштович Т.Л., Юркштович Н.К., Голуб Н.В., Костерова Р.И., Пристромова Ю.И., Соломевич С.О. Гидрогелевые покрытия на основе фосфата целлюлозы в качестве пролонгированного носителя лекарственных средств // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2023. Т. 23, № 1. С. 62-73. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/10994>



Original article

## Hydrogel coatings based on cellulose phosphate as a prolonged drug carrier

Tatyana L. Yurkshtovich<sup>1</sup>, Nikolay K. Yurkshtovich<sup>2</sup>, Natalya V. Golub<sup>1✉</sup>,  
Raisa I. Kosterova<sup>1</sup>, Yulia I. Pristromova<sup>1</sup>, Sergey O. Solomevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University,  
Minsk, Belarus, natali.golub@tut.by✉

<sup>2</sup>State enterprise "Academpharm", Minsk, Belarus

**Abstract.** The successful use of Miramistin as a bactericidal agent against aerobic and anaerobic bacteria, Gram-positive and Gram-negative microorganisms and monocultures stimulates the search for a non-toxic carrier and a prolongator of its action. The purpose of this study was the creation of a prolonged form of miramistin based on phosphorylated cellulose in the form of a gel-forming napkin, as well as the investigation of the interaction of cellulose phosphate with miramistin, the kinetics of drug release from the macromolecular compound phase. The choice of carrier polymer is due to such properties as low toxicity, biocompatibility, biodegradability, and high sorption capacity with respect to low- and high-molecular biologically active substances. Cellulose phosphate was obtained by esterification in orthophosphoric acid – phosphorus(V) oxide – tributyl phosphate system. The influence of the miramistin concentration in the initial solution on the degree of its inclusion in the composition of cellulose phosphate in the salt (Na-form) and hydrogen form, and the degree of swelling have been studied using IR spectroscopy and chromatographic analysis. It was established that the sorption isotherms of miramistin on cellulose phosphate are described by the stoichiometric local sorption equation. Based on the experimental data, the sorption parameters were calculated and a quantitative estimate of the sorption was obtained. In the area of initial concentration  $0.3 \cdot 10^{-3}$ - $1.4 \cdot 10^{-3}$  M sorption of miramistin by cellulose phosphate proceeded predominantly by the cation exchange mechanism and was in the range of 22.0-109.8 mg/g. With a further increase in the miramistin concentration in the external solution, the contribution of non-exchange absorption increases, however, the limiting sorption capacity of cellulose phosphate with respect to miramistin composed a small fraction of the exchange capacity of the first stage (17%). A microfibrillar porous napkin based on cellulose phosphate with the introduced miramistin was obtained, the kinetic curves of the release of miramistin from the cationite phase with an active substance content of 5.0 and 10.0 mg/g corresponding to a therapeutic dose are shown. It was established that the inclusion of miramistin in the composition of the salt form of cellulose phosphate led to a significant decrease in the release of the drug substance compared to the control solution. Under in vitro conditions kinetic curves have two sections: a rapid release of miramistin within an hour (up to 20%) and a long linear section. An analysis of the kinetic curves based on the Ritger-Peppas model demonstrated that the release of miramistin is performed by a diffusion mechanism.

**Keywords:** miramistin, cellulose phosphate, hydrogel, sorption, release.

**For citation:** Yurkshtovich T.L., Yurkshtovich N.K., Golub N.V., Kosterova R.I., Pristromova Yu.I., Solomevich S.O. Hydrogel coatings based on cellulose phosphate as a prolonged drug carrier. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskie protsessy*. 2023. 23(1): 62-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/10994>

### Введение

Мирамистин, антисептическое средство из группы четвертичных аммониевых оснований, обладает широким спектром противовирусного и бактерицидного действия. Известно, что помимо антимикробного эффекта мирамистин повышает функциональную активность им-

мунных клеток, усиливает местный неспецифический иммунный ответ, ускоряет процесс заживления ран, снижает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам [1, 2]. Успешное применение мирамистина в качестве средства, обладающего бактерицидным действием в отношении аэробных и анаэробных бактерий, грамположительных и

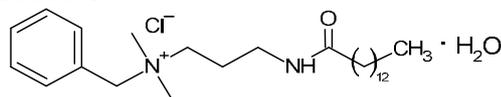
грамотрицательных микроорганизмов, монокультур, обладающих полирезистентностью к антибиотикам, стимулирует поиск нетоксичного носителя и пролонгатора действия этого лекарственного вещества.

В [3-6] показаны широкие возможности применения макро- и суперпористых гидрогелей в качестве носителей различных лекарственных веществ. Эффективность данных материалов обусловлена высоким отношением поверхности к объему, что обеспечивает высокую степень водопоглощения, способность регулировать функциональное состояние клеток, управлять процессами восстановления живых тканей, определяет особенности диффузионного транспорта иммобилизованных биологически активных веществ.

В настоящей работе предпринято исследование сорбционных взаимодействий мирамистина с фосфатом целлюлозы в водородной и солевой (Na) форме, а также проведена оценка скорости высвобождения активного вещества из гидрогеля с целью получения на его основе пористой ранозаживляющей повязки с иммобилизованным антибактериальным веществом. Выбор фосфата целлюлозы (ФЦ) в качестве гелеобразующего компонента обусловлен такими свойствами как низкая токсичность, биосовместимость, высокая сорбционная емкость по отношению к гидрофильным низко- и высокомолекулярным биологическим веществам основного характера [7]. В работах [2, 8, 9] приведены результаты получения пролонгированных форм мирамистина в виде гидрогелей на основе хитозана и радиационно-сшитых поливинилпирролидона, полиэтиленоксида, агара, в состав которых лекарственное вещество включено посредством физической сорбции. Наличие фосфорнокислых групп в составе целлюлозы позволяет осуществить иммобилизацию молекул мирамистина не только за счет водородных связей и гидрофобных контактов, но также электростатического взаимодействия.

## Экспериментальная часть

В работе использовались хлопковая целлюлоза в виде бязи, имеющая структурную модификацию целлюлозы I, ортофосфорная кислота (ч,  $\rho_4^{20}=1.698$  г/см<sup>3</sup>; C=85.4%), трибутилфосфат (хч, Alfa Aesar,  $\rho_4^{20}=0.98$  г/см<sup>3</sup>), оксид фосфора (V) (ч), ацетонитрил, метанол для градиентной ВЭЖХ, этанол (96%), гидроксид натрия (ч), хлорид натрия (ч). В качестве действующего вещества использовали стандартный образец мирамистина ФС 42-3498-98 (бензилдиметил[3-(миристиламино)пропил]аммоний хлорид, моногидрат) с содержанием основного вещества 95.6%:



Фосфорилирование хлопковой целлюлозы осуществляли смесью ортофосфорной кислоты, оксида фосфора (V) и трибутилфосфата при массовом соотношении целлюлоза : H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : V<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>=1:8.5:6.5:4.9. Процесс этерификации проводили в течение 24 ч при температуре 40°C согласно методу [10]. Содержание фосфора в ФЦ определяли реакцией с молибдатом аммония, описанной в монографии [11]. Образцы ФЦ после обработки в указанной смеси находились в H-форме. В Na-форму фосфорнокислотный катионит переводили обработкой 30% раствором NaCl в водно-этанольной смеси (содержание спирта 70%, модуль ванны 1 : 20 г/см<sup>3</sup>), подщелоченным NaOH до pH 11-12 с последующей отмывкой водой до pH 7.4. ИК-спектры были записаны при комнатной температуре на ИК-спектрометре Bruker ALPHA с приставкой ATR Di в режиме нарушенного полного внутреннего отражения.

Сорбцию лекарственного вещества из водных растворов гидрогелем на основе ФЦ изучали в статических условиях при температуре 25°C и отношении массы сорбента к объему раствора мирамистина 1 : 200 (диапазон изменения исходных



концентраций мирамистина составлял  $0.3 \cdot 10^{-3} - 1.31 \cdot 10^{-2}$  ммоль/см<sup>3</sup>; молярное соотношение фосфатная группа : мирамистин варьировало в интервале 1 : 0.01 - 1 : 0.58). Время сорбции составляло 3 ч, и как показало предварительное исследование кинетики сорбции, было достаточным для установления сорбционного равновесия. По окончании сорбции избыток раствора из гидрогелевой формы удаляли фильтрованием на стеклянном фильтре с размером пор 40 мкм, отбирали аликвоту и определяли содержание мирамистина методом ВЭЖХ.

Для количественной оценки ионообменного процесса использовали концентрационный коэффициент ионного обмена:

$$K_N^{MP} = \frac{(\bar{C}_{MP})_u \cdot C_H}{C_{MP} \cdot \bar{C}_H},$$

где  $(\bar{C}_{MP})_u$ ,  $\bar{C}_H$ ,  $C_{MP}$ ,  $C_H$  – равновесные концентрации катионов мирамистина и водорода в фазе ионита и внешнего раствора, соответственно, мг-экв/см<sup>3</sup>.

Концентрацию ионов водорода в фазе гидрогеля определяли из соотношения:

$$\bar{C}_H = \alpha \cdot OE_1 / Q,$$

где Q – степень набухания катионита, см<sup>3</sup>/г;  $\alpha$  – степень диссоциации фосфорнокислых групп по первой ступени ( $pK_a$  2.7), рассчитанная на основании результатов потенциометрического титрования при ионной силе 0.05 [12];  $OE_1$  – обменная емкость по первой точке эквивалентности (4.5 мг-экв/г).

Коэффициент распределения ( $K_d$ ) определяли как отношение концентрации мирамистина ( $\bar{C}_{MP}$ ) в растворе фазы набухшего ФЦ и внешнего раствора.

Изучение скорости высвобождения мирамистина из образцов ФЦ проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану при температуре 37°C. Для этого навеску ФЦ (0.5 г), содержащую терапевтическую дозу активного вещества (5 и 10 мг), предварительно набухшую в течение 15 мин в 10 мл воды, наносили на внутреннюю поверхность

мембраны, которую помещали в стакан с 50 см<sup>3</sup> 0.9 % NaCl. Скорость перемешивания внешнего раствора составляла 300 об/мин. Через заданные промежутки времени отбирали аликвоту раствора для анализа, а в стакан добавляли физиологический раствор для поддержания постоянного объема. В качестве контроля во всех опытах использовали 10 см<sup>3</sup> раствора мирамистина с таким же содержанием, как и в суспензии с гидрогелем, который термостатировали и перемешивали также как и суспензию.

Содержание мирамистина в составе пористой салфетки определяли на хроматографе Agilent 1200 согласно модифицированной нами методике [2] при следующих условиях: колонка – Nucleodur C8 Gravity (длина 250 мм, диаметр 4.6 мм); размер частиц – 5 мкм; подвижная фаза – 0.05 М раствор ацетата аммония в смеси метанол : вода = 93 : 7; скорость элюента (подвижной фазы) – 1 см<sup>3</sup>/мин; объем вводимой пробы – 100 мкл; температура колонки – 25°C; длина волны – 261.4 нм, сканирование проводилось в диапазоне 200-400 нм; время анализа – 15 мин.

Модификация методики количественного определения содержания мирамистина в составе пористой салфетки заключалась в выборе условий экстракции для полного извлечения мирамистина из состава гидрогеля, а также условий очистки растворов от мешающих последующему хроматографическому анализу микроволокон ФЦ. Исходя из физико-химических свойств мирамистина (соль сильного органического основания с гидрофобными и гидрофильными группами), а также из литературных данных, для экстракции активного вещества использовали растворы соляной кислоты разной концентрации (0.1-0.3 М) в воде и водно-этанольной смеси (содержание спирта – 50.0, 70.0 и 86.8%). Массовое соотношение навеска салфетки : экстрагент подобрано экспериментальным путём,

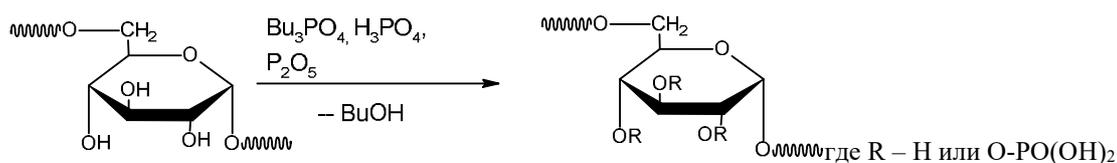


Рис. 1. Схема реакции этерификации целлюлозы в системе ортофосфорная кислота-трибутилфосфат-оксид фосфора (V)

Fig. 1. Scheme of the cellulose esterification reaction in the phosphoric acid-tributyl phosphate-phosphorus(V) oxide system

учитывая степень набухания салфеток, а также концентрацию мирамистина в испытуемом растворе, которая должна быть выше предела количественного определения. Нами установлено, что значимыми факторами, ответственными за степень извлечения мирамистина, является продолжительность перемешивания, содержание спирта в растворе. На основании полученных данных количество мирамистина в составе катионита осуществляли следующим образом: 0.100-0.300 г сухой салфетки (с учетом предварительно ориентировочно рассчитанного значения количества сорбированного мирамистина) помещали в 10-100 см<sup>3</sup> 0.1 М раствора HCl в водно-спиртовой смеси (содержание спирта – 50%). Экстракцию проводили путем встряхивания на шейкере ИКА® 130 basic (Германия) в течение 2.5 ч при скорости 320 об/мин. Суспензию центрифугировали при 7000 об/мин в течение 30 мин и фильтровали через стеклянный фильтр с размером пор 40 мкм. Отбирали супернатант, который повторно фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0.45 мкм. Для приготовления раствора стандартного образца (PCO) 0.025 г мирамистина растворяли в 100 см<sup>3</sup> 0.1 М раствора соляной кислоты в 50% этиловом спирте. Полученный раствор разбавляли в 10 раз. Содержание мирамистина (X, мг/г) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot (100 - W_0) \cdot 100},$$

где S<sub>1</sub> – среднее значение площадей пиков мирамистина, рассчитанное из хроматограмм испытуемого раствора; S<sub>0</sub> –

среднее значение площадей пиков мирамистина, рассчитанное из хроматограмм стандартного раствора мирамистина; m<sub>0</sub> – масса навески мирамистина, мг; P – содержание основного вещества в стандартном образце мирамистина, %; m<sub>1</sub> – масса салфетки ФЦ с мирамистином, г; W<sub>0</sub> – влажность салфетки, %.

### Обсуждение результатов

Реакция фосфорилирования целлюлозы в системе ортофосфорная кислота – оксид фосфора(V) – трибутилфосфат может быть представлена в виде следующей схемы (рис. 1). Полученная в указанной этерифицирующей смеси фосфорилированная целлюлоза представляет собой рентгеноаморфную пористую волокнистую матрицу с высокой удельной поверхностью, высоким содержанием фосфорнокислых групп (обменная емкость – 4.5 ммоль/г), быстро набухающую в воде (5-15 мин). Узлами структурной сетки (на макроуровне) являются места переплетения микроволокон, зафиксированных друг с другом межмолекулярными водородными связями, при этом значительную часть объема полимерной матрицы занимают сообщающиеся между собой крупные поры, диаметр которых находится в диапазоне 10-150 мкм. Пористые салфетки на основе ФЦ в H- и Na- форме обладают высокой степенью водопоглощения (100-120 г/г), высокой степенью набухания (Q=36.9 г/г, Na-форма ФЦ) и (Q=26.9 г/г, H-форма ФЦ) и под действием воды, физиологического раствора

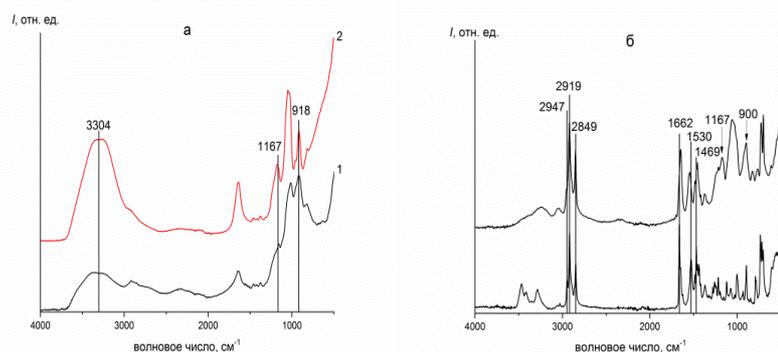


Рис. 2. ИК-спектры ФЦ в H-(1а) и Na-формах (2а), мирамистина (1б) и продукта взаимодействия мирамистина с ФЦ-Н (2б, содержание активного вещества 1,2 ммоль/г)  
Fig. 2. IR spectra of PC in H-(1a) and Na-forms (2a), miramistin (1b) and the reaction product of miramistin with PC-N (2b, active substance content 1.2 mmol/g)

превращается в гидрогель, в результате чего создаются условия для пролонгированного выделения лекарственного вещества.

На рис. 2 представлены ИК-спектры ФЦ в водородной и солевой форме, а также мирамистина и продукта его взаимодействия с ФЦ-Н. Видно, что для исследованных образцов фосфорилированной целлюлозы характерны полосы поглощения в области  $1050\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания связей С–О–Р);  $918\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания связей Р–О–Н) и плеча с максимумом вблизи  $1167\text{ см}^{-1}$  (полоса поглощения группы Р=О) [10–13]. Следует отметить, что в ИК-спектрах образцов ФЦ наблюдается уменьшение интенсивности полосы поглощения при  $918\text{ см}^{-1}$  при переходе от H- к Na-форме. Наблюдаемое спектральное изменение находится в согласии с литературными данными, свидетельствующими о наличии взаимосвязи между понижением интенсивности данной полосы и повышением степени ионизации фосфорнокислых групп [13]. Для ИК-спектра мирамистина (рис.2, б) характерны полосы поглощения при  $2947, 2919, 2849\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям С–Н групп. Полоса поглощения при  $1469\text{ см}^{-1}$  обусловлена валентными колебаниями бензольного кольца, а полосы поглощения при  $1662$  и  $1530\text{ см}^{-1}$  – колебаниями С=О и N–H групп.

Таким образом, анализ приведенных ИК-спектров свидетельствует о том, что: 1) в продукте взаимодействия мирамистина с фосфорилированной целлюлозой полосы поглощения мирамистина в области  $2947\text{--}2849\text{ см}^{-1}$ ,  $1662\text{--}1469\text{ см}^{-1}$  остаются неизменными и свидетельствуют о наличии в составе гидрогеля активного вещества; 2) основными центрами сорбции мирамистина являются фосфорнокислые группы (уменьшается интенсивность полосы поглощения, соответствующая колебаниям незамещенных групп Р–О–Н, наблюдается смещение ее в область меньших частот ( $900\text{ см}^{-1}$ )); 3) сорбция мирамистина сопровождается разрушением системы водородных связей между гидроксильными группами ФЦ (уменьшается интенсивность полосы поглощения в области  $3000\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ ).

При изучении селективности сорбции мирамистина ФЦ возникла необходимость разработки методики определения содержания активного вещества в составе катионита и равновесных растворах. Причина этого заключалась том, что спектрофотометрический метод определения мирамистина, который хорошо реализуется в водных растворах, в ряде случаев оказался непригодным для многокомпонентных растворов, а также при низких концентрациях мирамистина.

В работе для анализа содержания мирамистина был использован метод

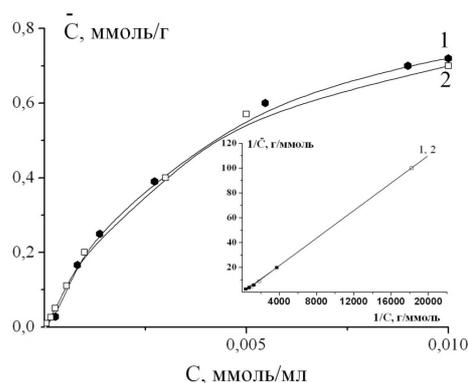


Рис. 3. Изотермы сорбции мирамистина на фосфате целлюлозе в H- (1) и Na-(2) формах. Линеализированные изотермы сорбции мирамистина ФЦ в H- и Na-формах в координатах уравнения Ленгмюра

Fig. 3. Sorption isotherms of miramistin on cellulose phosphate in H-(1) and Na-(2) forms. Linearized sorption isotherms of miramistin PC in H- and Na-forms in the coordinates of the Langmuir equation

ВЭЖХ, разработанный нами на основе известного способа определения его в составе нейтрального гидрогеля [2]. Для проверки приемлемости метода была выполнена его валидация в соответствии с рекомендациями, предъявляемыми к анализу лекарственных форм. В качестве критериев применимости были использованы следующие валидационные параметры: специфичность, линейность (коэффициент корреляции 0.9996), аналитическая область ( $15.0-35.0 \text{ мкг/см}^3$ ), прецизионность (относительное стандартное отклонение (RSD) 1.25%), правильность (процент восстановления 101.1), предел количественного обнаружения ( $12 \text{ мкг/см}^3$ ). Полученные данные свидетельствовали о том, что методика количественного определения мирамистина не имеет статистически значимой систематической ошибки, характеризуется достаточной правильностью, сходимостью и позволяет определить мирамистин при низких концентрациях.

Изотермы сорбции мирамистина образцами ФЦ в H- (pH 3.0) и Na- (pH 7.4) формах представлены на рис. 3. Видно, что количество сорбированного мирамистина на ФЦ-H и ФЦ-Na практически

одинаково, и изотермы сорбции мирамистина ФЦ описывается уравнением Ленгмюра.

В табл. 1 приведены значения концентрационного коэффициента ионного обмена, вклады ионообменной составляющей в величину сорбции, рассчитанные на основании экспериментальных результатов для системы мирамистин – ФЦ-H. При этом учитывалось, что в диапазоне pH сорбционного процесса (pH 3.0-2.5) фосфорнокислые группы катионита диссоциируют только по первой ступени, и полиэлектролит ведет себя как моноосновный.

Из полученных результатов следует, что в интервале концентрации внешнего раствора мирамистина  $0.3 \cdot 10^{-3}-1.4 \cdot 10^{-3} \text{ М}$  сорбция мирамистина на H-форме фосфата целлюлозы осуществляется посредством ионного обмена и находится в пределах  $0.05-0.25 \text{ ммоль/г}$  ( $22.0-109.8 \text{ мг/г}$ ). В данном диапазоне концентраций наблюдается высокая степень извлечения мирамистина из фазы внешнего раствора, которая составляет приблизительно 90%. По мере дальнейшего роста концентрации мирамистина наблюдается резкое падение избирательности сорбции (уменьшаются концентрационный коэффициент

Таблица 1. Экспериментальные и расчетные величины по сорбции мирамистина фосфатом целлюлозы в Н-форме (обменная емкость – 4.5 ммоль/г)\*

Table 1. Experimental and calculated values for the sorption of miramistin by cellulose phosphate in the H-form (exchange capacity – 4.5 mmol/g)

$C_{MP} \cdot 10^3$ , моль/дм <sup>3</sup>	$\bar{C}_{MP}$ , ммоль/г	pH	Q, см <sup>3</sup> /г	$\tilde{K}$	K <sub>d</sub>	$\bar{C}_{MP}^{ион}$ , ммоль/г	W, %
-	-	3.10	26.9			-	-
0.3	0.05	3.05	26.4	0.79	568.0	0.05	92.6
0.8	0.15	3.00	24.6	0.63	407.6	0.15	90.2
1.4	0.25	2.91	24.5	0.67	326.8	0.24	87.6
2.7	0.40	2.89	24.1	0.27	135.5	0.25	73.3
5.5	0.63	2.70	21.0	0.25	75.0	0.39	56.4
13.1	0.72	2.55	16.1	0.15	6.2	0.54	29.0

\* $C_{MP}$  – концентрация мирамистина во внешнем растворе;  $\bar{C}_{MP}$  – количество сорбированного мирамистина;  $\bar{C}_{MP}^{ион}$  – количество мирамистина в фазе гидрогелей, сорбированного по ионообменному механизму;  $\tilde{K}$  – концентрационный коэффициент ионного обмена; W – степень включения мирамистина в состав ФЦ. Концентрация ионов водорода в фазе образцов ФЦ с включенным мирамистином варьирует в пределах 0.14-0.15 мг-экв/см<sup>3</sup>.

ионного обмена, коэффициент распределения), и эффективность включения мирамистина в фазу фосфата целлюлозы резко снижается. Рост содержания катионов мирамистина в составе гидрогеля сопровождается уменьшением степени набухания. Причинами этого могут быть: влияние гидрофобных участков мирамистина на структуру связанной воды в полимере, образование ассоциированными гидрофобными участками межмолекулярных сшивок, что приводит к увеличению концентрации фосфорнокислых групп в составе ФЦ, образованию прочных водородных связей между ними.

Из полученных результатов следует, что предельная сорбционная емкость ФЦ по отношению к мирамистину составляет небольшую долю обменной емкости по первой ступени (17%). Следует отметить, что низкая степень насыщения катионитов органическими соединениями является типичным явлением и зависит от нескольких факторов, среди которых важнейшими являются неоднородность функциональных групп и ситовый эффект.

Для сравнения приведен профиль высвобождения мирамистина через полупроницаемую мембрану из растворов с такой же концентрацией активного веще-

салфетки Na-ФЦ с содержанием активного вещества 5.0 и 10.0 мг/г. В качестве контрольного приведен профиль высвобождения мирамистина через полупроницаемую мембрану из растворов с такой же концентрацией активного вещества. Из полученных результатов следует, что все кривые выделения мирамистина через полупроницаемую мембрану аналогичны, и для них характерно наличие двух участков: быстрая десорбция некоторой части лекарственного вещества (до 20% в течение часа) и последующий протяженный участок (3-24 час), в течение которого мирамистин высвобождается с практически постоянной скоростью. Из рис. 3 видно, что включение мирамистина в состав Na-ФЦ приводит к значительному замедлению его высвобождения по сравнению с контрольным раствором.

Так, в присутствии гидрогеля 50% мирамистина высвобождается за 20 час, а в контрольном варианте (без ФЦ) – через 9 час. Замедление скорости высвобождения мирамистина по сравнению с контрольным раствором обусловлено электростатическим взаимодействием между фосфатными группами ФЦ и диффундирующим веществом, что приводит к понижению концентрации свободных молекул активного вещества в растворе фазы

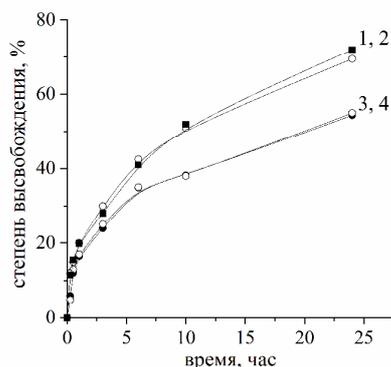


Рис. 4. Кинетические кривые высвобождения мирамистина из растворов (1, 2) и полимерной матрицы ФЦ с содержанием мирамистина 5 и 10 мг (3, 4) в физиологический раствор  
 Fig. 4. Kinetic curves of miramistin release from solutions (1, 2) and PC polymer matrix containing 5 and 10 mg of miramistin (3, 4) into a physiological solution

Таблица 2. Коэффициенты детерминации ( $R^2$ ) математических моделей и константы скорости высвобождения мирамистина из гидрогелей фосфата целлюлозы  
 Table 2. Determination coefficients ( $R^2$ ) of mathematical models and rate constants of miramistin release from cellulose phosphate hydrogels

Образец	Уравнение нулевого порядка		Уравнение первого порядка		Уравнение Higuchi		Уравнение Ritger-Peppas		
	$K_0$	$R^2$	$K_1$	$R^2$	$K_H$	$R^2$	$K_{RP}$	$R^2$	$n$
Гидрогель мирамистина (10 мг/г)	2.02	0.8986	0.0304	0.9526	11.14	0.9947	12.84	0.99804	0.468
Гидрогель мирамистина (5 мг/г)	1.95	0.9137	0.0283	0.9575	10.68	0.9942	11.47	0.9969	0.479

катионита по сравнению с контрольным раствором. Видно, что степень высвобождения мирамистина практически не зависит от содержания активного вещества в гидрогеле, следовательно, чем выше концентрация антимикробного вещества в составе ФЦ, тем большее количество его выделяется во внешний раствор.

Для описания процесса высвобождения мирамистина из фазы ФЦ были использованы различные математические зависимости (табл. 2). Значения коэффициента корреляции при линейаризации кривых высвобождения показывают, что для описания процесса высвобождения мирамистина из состава ФЦ наиболее подходящими являются модели Higuchi и

Ritger-Peppas. Показатель  $n$  в кинетическом уравнении Ritger-Peppas, близкий к значению 0.5 свидетельствует о том, что высвобождение мирамистина осуществляется по диффузионному механизму.

### Заключение

Таким образом, в работе получена макропористая микроволокнистая салфетка на основе фосфата целлюлозы с включенным мирамистином, которая в условиях *in vitro* обладает длительным пролонгированным эффектом. Определены вклады обменной и необменной составляющих в общую величину сорбции мирамистина катионитом. Сделан вывод, что замедление скорости высвобождения



мирамистина по сравнению с контрольным раствором обусловлено электростатическим взаимодействием между фосфатными группами фосфорилированной целлюлозы и диффундирующим веществом. Введение мирамистина в полученную салфетку ФЦ представляется перспективным при разработке новых материалов, которые способны создавать

### Список литературы

1. Chernysheva M.G., Popov A.G., Tashlitsky V.N., Badun G.A. Cationic surfactant coating nanodiamonds: Adsorption and peculiarities // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2019. Vol. 565. P. 25-29.
2. Чернецкая Ю.Г., Белковская Ю.Г., Трухачева Т.В., Жебентяев А.И., Петров П.Т. Разработка и валидация методики определения мирамистина в гидрогелевых полимерных матрицах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Вестн. фармации*. 2010. Т.49, № 3. С. 67-77.
3. Park S.B., Lih E., Park K.S., Joung Y.K., Han D.K. Biopolymer-based functional composites for medical applications // *Progress in Polymer Science*. 2017. Vol. 68. P. 77-105.
4. Ling S., Chen W., Fan Y., Zheng K., Jin K., Yu K., Buehler M.J., Kaplan D.L. Biopolymer nanofibrils: structure, modeling, preparation, and applications // *Progress in Polymer Science*. 2018. Vol. 85. P. 1-56.
5. Qureshi D., Nayak S.K., Maji S., Anis A., Kim D., Pal K. Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications // *Eur. Polym. J.* 2019. Vol. 120. P 109220.
6. Ilgin P., Ozay H., Ozay O. A new dual stimuli responsive hydrogel: Modeling approaches for the prediction of drug loading and release profile // *Eur. Polym. J.* 2019. Vol. 113. P. 244-253.
7. Bezerra R.D.S., Morais A.I.S., Osajima J.A., Nunes L.C.C., Felho E.C.S. Development of new phosphated cellulose for application as an efficient biomaterial for

влажную среду, оптимальную для миграции эпителиальных клеток, и обладают антимикробным эффектом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

the incorporation/release of amitriptyline // *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. Vol. 86. P. 362-375.

8. Бркич Л.Л., Маркин П.А., Москалева Н.Е., Пятигорская Н.В., Бркич Г.Э., Панов А.В., Грин М.А. Разработка и валидация методики определения лидокаина гидрохлорида и мирамистина в инновационном лекарственном средстве гель ранозаживляющий // *Химико-фармацевт. журн.* 2020. Т. 54, № 1. С. 38-42.

9. Brkich L.L., Pyatigorskaya N.V., Brkich G.E., Belov A.A., Krashyuk J.J. Miramistin as an antimicrobial component in the innovative substance of Chitosan-Miramistin Complex (CMC) for the treatment of infected wounds of various genesis // *J. Pharm. Sci. Res.* 2018. Vol. 10, no. 8. P. 2027-2029.

10. Юркштович Н.К., Голуб Н.В., Юркштович Т.Л., Алиновская В.А. Исследование кинетики процесса фосфорилирования регенерированной целлюлозы в системе  $H_3PO_4 + (BuO)_3PO + P_2O_5$  // *Журнал БГУ. Химия*. 2017. № 1. С. 16-24.

11. D.E.C. Phosphorus: chemistry, biochemistry and technology. London: New York. Boca Raton. 2013. 1439 p.

12. Юркштович Т.Л., Голуб Н.В., Солоневич С.О., Юркштович Н.К., Бычковский П.М., Костерова Р.И., Алиновская В.А. Влияние состава этерифицирующей смеси на кислотные свойства гелеобразующих фосфорилированных полисахаридов // *Журн. физ. химии*. 2019. Т. 93, №9. С. 1401-1409.

13. Зареченский В.М., Хорошевский Ю.М., Суров Ю.Н. Механизм кислотно-



основных равновесий фосфорнокислотного катионита КФП-12/0.8 // *Журн. прикл. химии*. 1989. Т. 62, №8. С. 1724-1727.

### References

1. Chernysheva M.G., Popov A.G., Tashlitsky V.N., Badun G.A., Cationic surfactant coating nanodiamonds: Adsorption and peculiarities. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2019; 565: 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.12.057>
2. Chernetskaya Y.G., Belkovsraya Y.G., Trukhachova T.V., Zhebentyaev A.J., HPLC method development and validation for myramistin determination in hydrogel polymer matrixes. *Vestnik farmacii*. 2010; 49(3): 67-77. (In Russ.)
3. Park S.B., Lih E., Park K.S., Joung Y.K., Han D.K., Biopolymer-based functional composites for medical applications. *Progress in Polymer Science*. 2017; 68: 77-105. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.12.003>
4. Ling S., Chen W., Fan Y., Zheng K., Jin K., Yu K., Buehler M.J., Kaplan D.L., Biopolymer nanofibrils: structure, modeling, preparation, and applications. *Progress in Polymer Science*. 2018; 85: 1-56. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.06.004>
5. Qureshi D., Nayak S.K., Maji S., Anis A., Kim D., Pal K., Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications. *European Polymer Journal*. 2019; 120: 109220. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109220>
6. Ilgin P., Ozay H., Ozay O., A new dual stimuli responsive hydrogel: Modeling approaches for the prediction of drug loading and release profile. *European Polymer Journal*. 2019; 113: 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.02.003>
7. Bezerra R.D.S., Morais A.I.S., Osajima J.A., Nunes L.C.C., Felho E.C.S., Development of new phosphated cellulose for application as an efficient biomaterial for the incorporation/release of amitriptyline. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016; 86: 362-375. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.063>
8. Brkich L.L., Markin P.A., Moskaleva N.E., Pyatigorskaya N.V. Brkich A.V. Development and validation zhurnal. of the method for determining lidocain and miramistin in innovative wound. *Khimiko-farmaceuticheskii zhurnal*. 2020; 54(1): 38-42. <https://doi.org/10.30906/0023-1134>. (In Russ.)
9. Brkich L.L., Pyatigorskaya N.V., Brkich G.E., Belov A.A., Krashyuk J.J. Miramistin as an antimicrobial component in the innovative substance of Chitosan-Miramistin Complex (CMC) for the treatment of infected wounds of various genesis. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Res*. 2018; 10(8): 2027-2029. (In Russ.)
10. Yurkshtovich N.K., Golub N.V., Yurkshtovich T.L., Mironchik V.O., Alinovskaya V.A., Kinetics research of the process of phosphorylation of regenerated cellulose in the system phosphoric acid – tributyl phosphate – phosphorus oxide(V). *J. Belarus state univ. chem*. 2017; 1: 16-24. (In Russ.)
11. D.E.C. Phosphorus: chemistry, biochemistry and technology. London, New York. Boca Raton, 2013, 1439 p.
12. Yurkshtovich T.L., Golub N.V., Solomevich S.O., Yurkshtovich N.K., Bychkovsky P.M., Kosterova R.I., Alinovskaya V.A. Effect of the composition of the esterifying mixture and the nature of the polysaccharide on the acidic properties of phosphoric acid cationites. *Rus. J. Phys. Chem*. 2019; 93(9): 1401-1409. (In Russ.)
13. Zarechensky V.M., Khoroshevsky Yu.M., Surov Yu.N., Mechanism of acid-base equilibria of phosphoric acid cationite CFP-12/0.8. *Rus. J. Appl. Chem*. 1989; 62(8): 1724-1727.



### **Информация об авторах / Information about the authors**

**Т.Л. Юркштович** – заведующая лабораторией химии полисахаридов, к.н.х., Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь

**Н.К. Юркштович** – заместитель директора по научной работе, к.х.н., Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

**Н.В. Голуб** – ст. научн. сотр. лаборатории химии полисахаридов, к.н.х., Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь

**Р.И. Костерова** – научн. сотр. лаборатории химии полисахаридов, Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь

**Ю.И. Пристромова** – аспирант, мл.н.с. лаборатории химии полисахаридов, Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь

**С.О. Соломевич** – ст. научн. сотр. лаборатории химии полисахаридов, к.н.х., Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Беларусь

**T.L. Yurkshtovich** – Ph.D. (chemistry), head of the laboratory of polysaccharide chemistry, Research Institute of Physicochemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus, e-mail: [yurk@bsu.by](mailto:yurk@bsu.by)

**N.K. Yurkshtovich** – Ph.D. (chemistry), deputy Director for Scientific Republican Production Unitary Enterprise "Academpharm"; Minsk, Belarus, e-mail: [yurkshtovich@tut.by](mailto:yurkshtovich@tut.by)

**N.V. Golub** – Ph.D. (chemistry), senior research of the laboratory of polysaccharide chemistry, Research Institute of Physicochemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus, e-mail: [natali.golub@tut.by](mailto:natali.golub@tut.by)

**R.I. Kosterova** – researcher of the laboratory of polysaccharide chemistry, Research Institute of Physicochemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus

**Yu.I. Pristromova** – the postgraduate student, Belarusian State University, junior researcher of the laboratory of polysaccharide chemistry, Research Institute of Physicochemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus, e-mail: [prystromyi@gmail.com](mailto:prystromyi@gmail.com)

**S.O. Solomevich** – Ph.D. (chemistry), senior research of the laboratory of polysaccharide chemistry, Research Institute of Physicochemical Problems, Belarusian State University, Minsk, Belarus, e-mail: [sergejsolomevich@gmail.com](mailto:sergejsolomevich@gmail.com)

*Статья поступила в редакцию 19.07.2022; одобрена после рецензирования 7.12.2022; принята к публикации 21.12.2022.*

*The article was submitted 19.07.2022; approved after reviewing 7.12.2022; accepted for publication 21.12.2022.*