

УДК 616-77:615.46.014.47:615.281]-092.4  
DOI 10.20538/1682-0363-2016-2-76-84

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИЕЙ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO*

Шейкин В.В.<sup>1</sup>, Шелихова Е.А.<sup>1</sup>, Москвитина Е.Н.<sup>2</sup>, Осипов А.Н.<sup>3</sup>,  
Ермаков В.В.<sup>3</sup>, Чучалин В.С.<sup>1</sup>, Мелентьева А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Томская обл., г. Северск

<sup>3</sup> НПО Томский медицинский инструмент, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

С целью снижения риска развития инфекционных осложнений в постимплантационный период и повышения эффективности хирургического лечения изучали возможность иммобилизации на поверхность титановых имплантируемых устройств (модельные пластинки, «п-образные» скобки) лекарственного вещества антимикробного действия.

**Материал и методы.** Объектом исследований являлись модельные титановые пластинки и титановые «п-образные» скобки для инструмента швигирующего «ГЕРА-10» (ООО «НПО ТМИ», г. Томск) с модифицированной методом лазерной абляции поверхностью. В качестве действующего вещества разрабатываемой фармацевтической композиции использован ципрофлоксацин, в качестве вспомогательных компонентов — растворы метилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. Антимикробную активность имплантируемых объектов с фармацевтической композицией определяли методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем изучения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*).

**Результаты.** В результате исследований показана возможность нанесения и удержания лекарственного вещества в пазах на модифицированной поверхности титановых имплантатов. Предложены фармацевтические композиции ципрофлоксацина с использованием в качестве связывающего и матрицеобразующего компонента гидроксипропилметилцеллюлозы. Установлено отсутствие зависимости между структурой поверхности рабочих элементов модельных пластинок со способностью связывания и удержания фармацевтической композиции на имплантатах. Выявлено, что кратность нанесения фармацевтической композиции непосредственно влияет на количественное содержание лекарственного вещества, а также на закрепление композиции на поверхности имплантата. Наиболее оптимально одно- или двукратное нанесение в зависимости от требуемой дозы лекарственного вещества. В экспериментах *in vitro* выявлена выраженная антимикробная активность «п-образных» скобок с ципрофлоксацином в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*, что свидетельствует о целесообразности использования скобок с иммобилизованным на их поверхности антимикробным веществом с целью снижения вероятности развития имплантат-ассоциированной инфекции в послеоперационный период.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** имплантат, «п-образная» скобка, ципрофлоксацин, фармацевтическая композиция, антимикробная активность.

✉ Шейкин Владимирovich Викторovich, tsws@ssmu.ru

## Введение

В настоящее время интенсивно развиваются технологии, связанные с использованием медицинских инструментов, аппаратов для сшивания тканей и решением других задач, что определено растущей потребностью таких устройств в хирургической практике. В частности широкое распространение находят новые шовные материалы и сшивающие инструменты – аппараты для соединения биологических тканей металлическими скобками и другими устройствами.

Однако установка имплантируемого устройства сопровождается риском развития инфекции, которая может привести к хроническому постимплантационному воспалению и инвалидизации больного, а в самых тяжелых случаях (при генерализации процесса с развитием синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса) – к летальному исходу [1]. В настоящее время доказано, что многие инфекции, возникающие в результате имплантации медицинских конструкций, в том числе и сшивающих металлических скобок, обусловлены способностью бактерий формировать на их поверхностях биопленочные сообщества (биопленки) [2, 3, 4]. Проблема заключается в том, что бактерии в этих сообществах проявляют большую устойчивость к действию антибактериальных веществ, в том числе антибиотиков, факторов иммунной защиты организма и неблагоприятных факторов среды [5].

Все это угрожает жизни больного, а также увеличивает сроки и стоимость лечения. Нанесение антибактериального средства на поверхность имплантируемых конструкций позволит предотвратить образование биопленки и доставить лекарственное вещество к поврежденным органам и тканям, снизить их альтерацию, уменьшить риск инфекционного заражения, ускорить процесс ранозаживления.

Целью работы являлась разработка технологических приемов иммобилизации лекарственных

средств на поверхность титановых имплантатов и исследование их антимикробной активности в опытах *in vitro*.

## Материал и методы

Объектами исследования служили модельные титановые пластинки и титановые «п-образные» скобки для инструмента сшивающего «ГЕРА-10» (ООО «НПО ТМИ», г. Томск). В качестве модельных образцов имплантата использовали титановые пластинки с площадью  $(1,98 \pm 0,02)$  см<sup>2</sup>, массой  $(0,88 \pm 0,02)$  г с тремя пазами. Так как поверхность изучаемых объектов, изготовленных из титанового сплава, обладает очень низкой адгезией к жидким средам, в том числе к лекарственным средствам, для устойчивого закрепления фармакологического агента на пластинках вытачивали по три паза методом лазерной абляции [6]. Предполагая, что конструктивные особенности поверхности паза могут повлиять на их адгезионные свойства, применяли две модификации пластинок: с плоским профилем дна (модель 1: длина паза 1,8 мм, ширина – 0,25 мм, глубина – 0,09 мм) и с модифицированным профилем дна (модель 2: длина паза 1,8 мм, ширина – 0,25 мм, глубина – от 0,045 до 0,090 мм) (рис. 1).

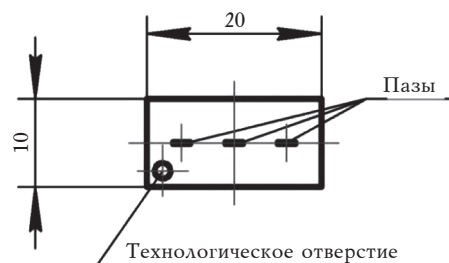


Рис. 1. Эскиз модельной пластинки толщиной 1 мм. М. 1:1

Для модификации «п-образных» скобок на поверхности вытачивали три паза с плоским профилем дна (длина паза 1,8 мм, ширина – 0,25 мм, глубина – 0,09 мм), приходящиеся на ножки и спинку скобки (рис. 2).

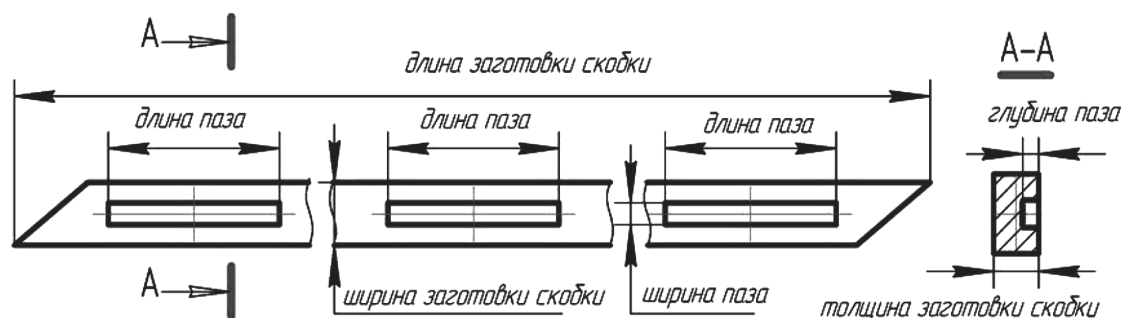


Рис. 2. Эскиз заготовки для «п-образной» скобки

Первый этап работы был направлен на выбор и обоснование ингредиентов для создания лекарственной композиции с последующим нанесением ее на «п-образную» скобку.

В качестве основной терапии имплантат-ассоциированных инфекций используют антибиотикотерапию [1]. Установлено, что многие инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантируемого оборудования, обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхностях этих устройств [2, 3, 4]. Причем будучи организованными в биопленочные сообщества, бактерии проявляют большую устойчивость к действию антибактериальных препаратов, что связано с наличием биополимерных матриц, окружающих биопленки и способных не только препятствовать диффузии, но и связывать антимикробные вещества. В случае образования в клетках биопленки ферментов, вызывающих деградацию или модификацию антибиотиков, имеет место синергетическое действие двух эффектов, обеспечивающее биопленкам еще более эффективную защиту [7].

В связи с вышеизложенным для снижения и (или) предотвращения образования на имплантируемых титановых скобках биопленок было предложено создать фармацевтическую композицию, обладающую противомикробными свойствами. Нами был предложен ципрофлоксацин (ЦФ) – антибактериальное средство группы фторхинолонов II поколения (17850-25G-F Sigma-Aldrich, США). Он характеризуется большой шириной антибактериального спектра, включающего воздействие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе множественно-устойчивые штаммы, анаэробные микроорганизмы и внутриклеточные возбудители, а также приемлемыми фармакокинетическими характеристиками [8, 9, 10, 11]. Кроме того, выбор представителя фторхинолонов объясняли доказанной способностью препаратов этой группы проникать в бактериальные биопленки и угнетать процесс биопленкообразования [4, 12, 13, 14].

Будучи синтетическим веществом, ципрофлоксацин не подвержен деградации ни одним из известных бактериальных ферментов, не гидролизуется и устойчив к физическим факторам (нагревание, ионное излучение). Это позволяет внедрять его в любые водорастворимые каркасы и подвергать стерилизации, что является весьма важным с технологической точки зрения.

Таким образом, указанные свойства ципрофлоксацина определили целесообразность его использования для создания фармацевтической

композиции с последующим нанесением на титановые «п-образные» скобки.

В качестве вспомогательных веществ для формирования и закрепления композиции на модифицированной поверхности имплантата использовали растворы высокомолекулярных соединений неживотного происхождения на основе целлюлозы – метилцеллюлозу (МЦ) (Ashland, США) и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (Ashland, США) [15, 16]. Эти соединения растворимы в воде в любых пропорциях с образованием прозрачных гелеобразных жидкостей различной вязкости в зависимости от молекулярной массы. При высыхании они образуют упругую пленку, не растворимую в жирах, стабильны к изменению уровня pH, что является немаловажным фактором в условиях воспалительного процесса [10, 17].

Для создания фармацевтической композиции с ЦФ использовали его 2,5%-й раствор (концентрация ограничена пределом растворимости) в 0,1 Н растворе хлористоводородной кислоты. В качестве носителя применяли растворы гелеобразующих веществ (МЦ и ГПМЦ) с разными индексами вязкости (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Состав и маркировка фармацевтических композиций с ципрофлоксацином					
№ п/п	Маркировка прописи	МЦ Е-15	МЦ К-100	ГПМЦ Е-6	ГПМЦ Е-50
1	Е-6	–	–	5%	–
2	Е-15	5%	–	–	–
3	Е-50	–	–	–	5%
4	К-100	–	5%	–	–

Для приготовления вязких растворов точную навеску гелеобразующего компонента растворяли в половинном объеме 2,5%-го раствора ципрофлоксацина при медленном перемешивании на магнитной мешалке «КА С-MAG HS 10» (Германия) в течение 5 мин и оставляли набухать в течение 40 мин при температуре 5–8 °С. После набухания добавляли вторую половину раствора, перемешивали и оставляли для стабилизации на 24 ч при температуре 5–8 °С.

Количественное определение ципрофлоксацина проводили методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области [18]. Регистрацию ультрафиолетовых спектров проводили с помощью спектрофотометра «Ломо СФ 2000» (Россия).

Антимикробную активность имплантируемых объектов с фармацевтической композицией определяли методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем изучения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов

(табл. 2) [19]. Все тестируемые штаммы были получены от компании Becton Dickinson (США) в 2015 г. (микротролы с чистой культурой микроорганизмов) (РУ № ФСЗ 2012/11485 от 03 февраля 2012 г.).

Т а б л и ц а 2

Наименование и характеристика культуральных свойств используемых тест-штаммов микроорганизмов при выращивании на плотной среде			
№ п/п	Название тест-микроба	Используемая среда	Культуральные свойства
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Агар Мюллера–Хинтона	Гладкие с ровными краями колонии с золотистой пигментацией
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Агар Мюллера–Хинтона	Колонии плоские, голубовато-зеленые
3	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Агар Мюллера–Хинтона	Колонии белые, слизистые с ровным краем
4	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 254602	Агар Мюллера–Хинтона	Колонии серые, гладкие, с ровным краем
5	<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	Агар Мюллера–Хинтона с 5%-й кровью барана	Колонии серые, мелкие с бета-гемолизом, с ровным краем

Микробиологические исследования проводили на базе микробиологической лаборатории Сибирского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России (г. Северск) (СИБФНКЦ ФМБА России). Лаборатория имеет лицензию на осуществление медицинской деятельности (№ ФС-70-01-001145 от 21.01.2015 г.) и проведение работ с микроорганизмами 3–4 групп патогенности (№ 0059330 от 10.03.2011 г.).

В чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, разливали расплавленные питательные среды определенного состава высотой 4 мм, что достигалось внесением строго 25 мл агара на чашку Петри диаметром 100 мм. После застывания на поверхность среды наносили культуры микроорганизмов. Для инокулюма использовали стерильный 0,9%-й физиологический раствор натрия хлорида, в который помещали исследуемые культуры, соответствующие по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда. После нанесения микроорганизмов стерильным пинцетом на поверхность среды помещали «п-образные» скобки с фармацевтической композицией и без нее, слегка вдавливая в питательную среду. Затем чашки помещали в тер-

мостат на 24 ч при температуре  $(36 \pm 1)$  °С. После инкубации с точностью до 0,1 мм измеряли зоны угнетения роста тест-микроба, образуемые скобками без нанесения на их поверхность лекарственного вещества и скобками с фармацевтической композицией. Находили среднее значение величин зон из трех чашек.

Выраженность эффекта оценивали по размеру зоны, задерживающей рост микроорганизмов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы MS Excel 2007. Статистическую значимость различий ( $p < 0,05$ ) определяли параметрически по t-критерию Стьюдента. Данные представляли в виде  $X \pm m$ , где  $X$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования отработывали методику нанесения фармацевтических композиций на модельные титановые пластинки (модель 1 и модель 2). Композиции с ЦФ наносили с помощью микродозатора до заполнения пазов, пластинки сушили в потоке воздуха при температуре не более 40 °С в течение 30 мин. С учетом оставшегося в пазе свободного пространства после сушки композицию наносили повторно для увеличения количества иммобилизуемого ципрофлоксацина.

Качество фармацевтических композиций оценивали по количественному содержанию лекарственного вещества в пазах. При испытании пластинки помещали в шейкер (IKA KS 4000i control, Германия) и перемешивали при 37 °С в течение 45 мин при 300 колебаний в минуту, после чего определяли концентрацию ципрофлоксацина в растворе. Полноту перехода препарата в раствор контролировали путем осмотра поверхности обработанных пластинок под микроскопом. Количество ЦФ выражали в процентах в пересчете на массу пластинки. Результаты измерений представлены на рис. 3.

Анализ полученных результатов показал, что кратность нанесения существенно влияет на содержание ЦФ в пазах модельных пластинок. Наиболее оптимальным оказалось двукратное нанесение композиции, так как последующее нанесение сопровождалось отслаиванием композиции с поверхности пазов. Лучше удерживались композиции, в составе которых использовали ГПМЦ (рис. 3, а и 3, в). При этом количество удерживаемого ципрофлоксацина на модельных пластинках с различным профилем дна существенно не отличалось.

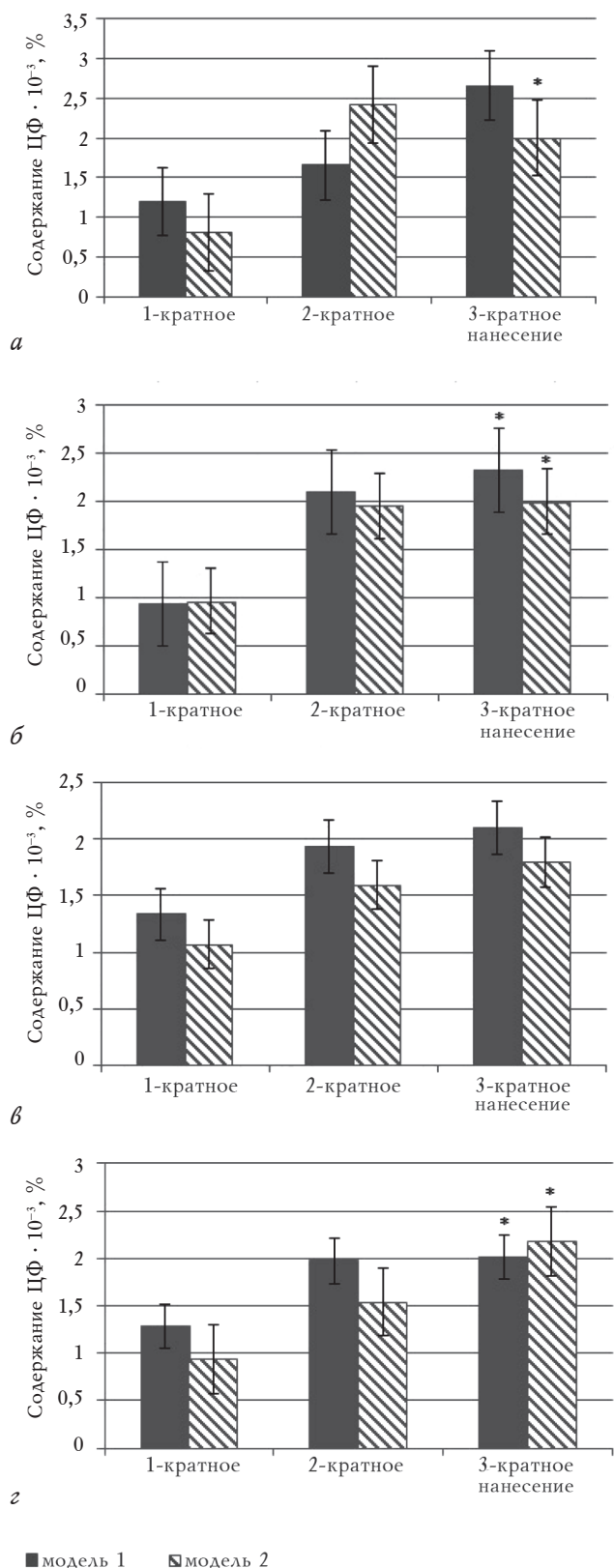


Рис. 3. Показатели качества модельных пластинок с фармацевтическими композициями ципрофлоксацина в зависимости от кратности нанесения и вида гелеобразующего вещества: а – E-6, б – E-15, в – E-50, г – K-100; \* – композиция отслаивается

На следующем этапе исследования отрабатывали технологию нанесения фармацевтических композиций на титановые «п-образные» скобки. В процессе иммобилизации лекарственного вещества на поверхности скобок использовали одно- и двукратное нанесение раствора ЦФ.

Качество полученных имплантатов с фармацевтической композицией оценивали по первоначальному количеству ципрофлоксацина в пазах ( $Y_1$ ), его количеству в пазах после сгиба скобки ( $Y_2$ ) и после испытания скобок на вибрационном устройстве в течение 1 ч ( $Y_3$ ). Количество лекарственного вещества пересчитывали в процентах относительно массы скобки. Результаты измерений представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Показатели качества «п-образных» скобок с фармацевтической композицией ципрофлоксацина в зависимости от кратности нанесения и вида гелеобразующего вещества ( $X \pm m$ )			
Кратность нанесения	Содержание ципрофлоксацина, % (E-6)		
	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$
1	$0,041 \pm 0,001$	$0,042 \pm 0,003$	$0,044 \pm 0,002$
2	$0,088 \pm 0,002$	$0,086 \pm 0,003$	$0,085 \pm 0,003$
Содержание ципрофлоксацина, % (E-50)			
1	$0,046 \pm 0,002$	$0,045 \pm 0,003$	$0,045 \pm 0,001$
2	$0,082 \pm 0,004$	$0,079 \pm 0,004$	$0,079 \pm 0,003$

Таким образом, предложенные композиции и способ их нанесения позволяют достигнуть достаточно высокой степени иммобилизации лекарственного вещества.

Антимикробные свойства полученных изделий исследовали путем оценки активности «п-образных» скобок с фармацевтической композицией в отношении микроорганизмов, чаще всего вызывающих нозокомиальные инфекции. В эксперименте использовали скобки с одно- и двукратным нанесением фармацевтической композиции ЦФ: конечная концентрация лекарственного вещества на скобке составляла соответственно  $(0,044 \pm 0,001)\%$  и  $(0,081 \pm 0,002)\%$ .

Результаты испытаний представлены в табл. 4.

Согласно полученным данным, «п-образные» скобки с иммобилизованным на их поверхности ципрофлоксацином подавляли рост всех выбранных тест-микробов: зона задержки роста колоний варьировала от 26 до 37 мм, что свидетельствовало об их выраженном антимикробном действии в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*.

Т а б л и ц а 4

Антимикробная активность «п-образных» скобок ( $X \pm m$ )						
№ п/п	Параметр	Диаметр зоны задержки роста микроорганизма, мм				
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. pyogenes</i>
1	Скобка без ЦФ	0	0	0	0	0
2	Скобка с ЦФ 0,044% (ГПМЦ Е-6 однократно)	26,4 ± 0,6	36,7 ± 0,3	33,0 ± 0,1	30,7 ± 0,5	28,8 ± 0,2
3	Скобка с ЦФ 0,080% (ГПМЦ Е-6 двукратно)	28,1 ± 0,2	37,9 ± 0,2	33,3 ± 0,2	34,1 ± 0,4	32,0 ± 0,3
4	Скобка с ЦФ 0,044% (ГПМЦ Е-50 однократно)	25,9 ± 0,2	34,8 ± 0,4	30,9 ± 0,5	29,8 ± 0,5	27,4 ± 0,3
5	Скобка с ЦФ 0,080% (ГПМЦ Е-50 двукратно)	27,2 ± 0,4	36,1 ± 0,4	32,2 ± 0,6	29,9 ± 0,2	30,2 ± 0,6

Антимикробное действие скобок с ципрофлоксацином регистрировали уже при однократном нанесении лекарственного вещества в дозе 0,044%. При этом «п-образные» скобки с разными гелеобразующими веществами (Е-6 и Е-50) и с отличной дозировкой ципрофлоксацина проявляли в эксперименте равную антимикробную активность.

## Выводы

Показана возможность нанесения и удержания лекарственного вещества на примере ципрофлоксацина в пазах на модифицированной поверхности титановых имплантатов.

Предложены фармацевтические композиции ципрофлоксацина для нанесения на поверхность имплантатов с использованием в качестве гелеобразующего и связывающего компонента ГПМЦ.

Модификация поверхности дна паза модельных пластинок не влияет на способность к удержанию фармацевтической композиции на имплантатах.

Целесообразно использовать одно- или двукратное нанесение фармацевтической композиции в зависимости от требуемой дозы лекарственного вещества.

«П-образные» скобки с фармацевтической композицией ципрофлоксацина проявляют выраженную антимикробную активность в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*.

Скобки с иммобилизованным на их поверхности антимикробным веществом целесообразно использовать с целью снижения вероятности развития инфекции в постоперационный период.

## Финансирование

Работа выполнена за счет средств гранта Президента Российской Федерации № МК-3511.2013.7.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

1. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии // Травматология и ортопедия России. 2013. Т. 4, № 70. С. 5–15.
2. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2, № 3. С. 5–15.
3. Чернявский В.К. Бактериальные биопленки и инфекция (лекция) // Annals of Mechnikov Institute. 2013. № 1. С. 86–90.
4. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 23–29.
5. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 51–58.
6. Ермаков В.В., Лейтман А.Г., Реймер И.В., Шейкин В.В., Чучалин В.С., Осипов А.Н., Вусович О.В., Гольцова П.А. Формирование поверхности оксида титана методом лазерной абляции // Известия высших учебных заведений. Физика. 2013. Т. 6, № 11. С. 76–80.
7. Смирнова Т.А., Диденко А.В., Азизбекян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // Микробиология. 2010. № 4. С.1–12.
8. Сидоренко С.В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение // Трудный пациент. 2011. Т. 9, № 5. С. 21–27.
9. Кабанова С.А. Антибиотикотерапия гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области в амбулаторных условиях // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2008. Т. 7, № 4. С. 87–93.
10. Чуешов В.И., Зайцев А.И., Шебанова С.Т., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств / под ред. В.И. Чуешова. Харьков: НФАУ МТК-Книга, 2002. 560 с.
11. Rosemary M.J, MacLaren Ian, Pradeep T. Investigations of the antibacterial properties of Ciprofloxacin-SiO<sub>2</sub> // Langmuir. 2006. № 22. P. 10125–10129.
12. Петухова И.Н. Роль биопленок в хронизации мочевых инфекций // Урология сегодня. 2013. № 2. С. 14–15.
13. Di Bonaventura G., Spedicato I., D'Antonio D., Robuffo I., Piccolomini R. Biofilm formation by Stenotrophomon-

- as maltophilia: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole and ceftazidime // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004. V. 48, № 1. P. 151–160.
14. Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.В., Кураев П.П. Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно патогенными бактериями // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010. № 6. С. 3–7.
  15. Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жилыкова Е.Т., Новиков О.О., Кузьмичева О.А., Ковалева М.Г. Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы // *Научные ведомости*. 2010. № 22. С. 77–80.
  16. *Фармацевтическая технология*. Технология лекарственных форм / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Т.В. Денисова, В.И. Скляренко; под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 656 с.
  17. Рахметова А.А., Богословская О.А., Семкина О.А., Овсянникова М.Н., Ольховская И.П., Глущенко Н.Н. Антибактериальная и ранозаживляющая активность мазей с наночастицами меди на основе производных метилцеллюлозы // *Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век*. 2014. № 2. С. 43–48.
  18. Карлов П.М., Сипливая Л.Е. Анализ фторхинолонов в субстанциях, лекарственных формах и биожидкостях // *Человек и его здоровье*. 2009. № 1. С. 143–148.
  19. *Государственная фармакопея Российской Федерации XII издание*. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.

Поступила в редакцию 06.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

**Шейкин Владимирovich Викторович** (✉) – канд. фарм. наук, доцент базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск)

**Шелихова Елена Александровна** – студент 5-го курса фармацевтического факультета СибГМУ (г. Томск)

**Москвитина Екатерина Николаевна** – заведующая лабораторией клинической микробиологии Сибирского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (Томская обл., г. Северск)

**Осипов Андрей Николаевич** – сотрудник НПО Томский медицинский инструмент (г. Томск).

**Ермаков Василий Васильевич** – главный конструктор НПО Томский медицинский инструмент (г. Томск).

**Чучалин Владимир Сергеевич** – д-р фарм. наук, профессор базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск).

**Мелентьева Александра Николаевна** – канд. фарм. наук, старший преподаватель базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Шейкин Владимирovich Викторович, tsws@ssmu.ru

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)- 90-11-01.

НПО Томский медицинский инструмент, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 97а, e-mail: nprotmi@yandex.ru, тел. (382-2)-78-23-62.

Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, 636035, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск, ул. Мира, 4, e-mail: kb81@med.tomsk.ru, тел. (383-3)-34-85-67.

## TECHNOLOGICAL BASIS FOR THE CREATION OF IMPLANTS WITH A PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF CIPROFLOXACIN AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY IN EXPERIMENTS IN VITRO

Sheykin V.V.<sup>1</sup>, Shelikhova Y.A.<sup>1</sup>, Moskvitina E.N.<sup>2</sup>, Osipov A.N.<sup>3</sup>, Yermakov V.V.<sup>3</sup>, Chuchalin V.S.<sup>1</sup>, Melenteva A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Tomsk obl., Russian Federation.

<sup>3</sup> Tomsk Medical Instrument, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The article is devoted to the investigation of the possibility of immobilized on the surface of the titanium implantable devices (model plates, “U-shaped” brackets) antimicrobial substances.

Material and methods. The object of research were modeling titanium plates and titanium “U-shaped” brackets for implantation. Ciprofloxacin, hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose has been proposed as materials for the creation of antimicrobial pharmaceutical composition to immobilization. The antimicrobial properties of titanium implantable “U-shaped” brackets with ciprofloxacin was evaluated for potential antimicrobial activity against medically important bacterial (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* and *S. pyogenes*) using method of diffusion in agar.

Results. The results showed the possibility of putting and holding a ciprofloxacin in grooves on the modified surface of titanium implants. In the course of the study was developed a pharmaceutical composition, comprising ciprofloxacin and hydroxypropylmethylcellulose. The results showed high antimicrobial activity of pharmaceutical composition with ciprofloxacin against the test organisms (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* and *S. pyogenes*).

**KEY WORDS:** Implant, “U-shaped” bracket, ciprofloxacin, pharmaceutical composition, antimicrobial activity

*Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 76–84.*

### References

- Bozhkova S.A., Tihilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N. Ortopedicheskaja implantat-associirovannaja infekcija: vedushhie vozбудiteli, lokal'naja rezistentnost' i rekomendacii po antibakterial'noj terapii [Orthopedic implant-related infections: the pathogens, local resistance and recommendations for antibiotic therapy]. *Traumatalogija i ortopedija Rossii – Traumatology and orthopedics of Russia*, 2013, vol. 4, no. 70, pp. 5–15 (in Russian).
- Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bakterial'nyye bioplenki i infekcii [Bacterial biofilm formation and infections]. *Zhurnal infektologii*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 5–15 (in Russian).
- Chernjavskij V. K. Bakterial'nye biopljonki i infekcija (lekciija) [Bacterial biofilms and infection (lecture)]. *Annals of Mechnikov Institute*, 2013, no. 1, pp. 86–90 (in Russian).
- Golub A.V. Bakterial'nye bioplenki – novaja cel' terapii? [Bacterial biofilms - a new goal of therapy?]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja bimioterija – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 23–29 (in Russian).
- Chebotar' I.V., Majanskij A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistjakova V.P. Antibiotikorezistentnost' biopljonochnyh bakterij [Antibiotic resistance of bacterial biofilms]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja bimioterija – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 51–58 (in Russian).
- Ermakov V.V., Lejtman A.G., Rejmer I.V., Shejkin V.V., Chuchalin V.S., Osipov A.N., Vusovich O.V., Gol'cova P.A. Formirovanie poverhnosti oksida titana metodom lazernoj ablacii [Formation of the surface of titanium dioxide by laser ablation]. *Izvestija vysshibh uchebnyh zavedenij. Fizika*, 2013, vol. 6, no. 11, pp. 76–80 (in Russian).
- Smirnova T.A., Didenko L.V., Azizbekjan R.R., Romanova Ju.M. Strukturno-funkcional'naja harakteristika bakterial'nyh bioplenok [Structural and functional characterization of bacterial biofilms]. *Mikrobiologija – Microbiology*, 2010, no. 4, pp. 1–12 (in Russian).
- Sidorenko S.V. Ftorhinolony: svojstva i klinicheskoe primenenie [Fluoroquinolones: properties and clinical application]. *Trudnyj pacient*, 2011, vol. 9, no. 5, pp. 21–27 (in Russian).
- Kabanova S.A. Antibiotikoterapija gnojno-vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti v ambulatornyh uslovijah [Antibiotic treatment of inflammatory processes of maxillofacial area in an outpatient setting]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 87–93 (in Russian).
- Chueshov V.I., Zajcev A.I., Shebanova S.T., Chernov N.E.; pod red. V.I. Chueshov. Promyshlennaja tehnologija lekarstv [Industrial technology of medications]. Har'kov: NFAU MTK-Kniga Publ., 2002, 560 p. (in Russian).
- Rosemary M.J., MacLaren Ian, Pradeep T. Investigations of the antibacterial properties of Ciprofloxacin-SiO<sub>2</sub> // Langmuir. 2006. № 22. P. 10125–10129.
- Petuhova I.N. Rol' bioplenok v hronizacii mochevyh infekcij [The role of biofilms in chronic urinary tract infections]. *Urologija segodnja*, 2013, no. 2, pp. 14–15 (in Russian).
- Di Bonaventura G., Spedicato I., D'Antonio D., Robuffo I., Piccolomini R. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole and ceftazidime // Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004. V. 48, № 1. P. 151–160 (in Russian).
- Skorobogatyh Ju.I., Perunova N.V., Kurlaev P.P. Jeksperimental'noe izuchenie kombinacii ciprofloksacina s oksitocinom na obrazovanie bioplenok uslovno patogennymi bakterijami [Experimental study of a combination of ciprofloxacin and oxytocin in the formation of biofilms opportunistic bacteria]. *Zhurnal mikrobiologii jepidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology Epidemiology and immunobiology*, 2010, no. 6, pp. 3–7 (in Russian).



15. Halikova M.A., Fadeeva D.A., Zhiljakova E.T., Novikov O.O., Kuz'micheva O.A., Kovaleva M.G. Opredelenie tehnologicheskikh pokazatelej gidroksipropilmetilcelljulozy [Determination of technological parameters of hydroxypropyl methylcellulose]. *Nauchnye vedomosti*, 2010, no. 22, pp. 77–80 (in Russian).
16. Krasnjuk I.I., Mihajlova G.V., Denisova T.V., Skljarenko V.I.; pod red. I.I. Krasnjuka, G.V. Mihajlovoj. *Farmaceuticheskaja tehnologija. Tehnologija lekarstvennyh form* [Pharmaceutical Technology. Technology of Medicinal forms]. Moscow, GJeOTAR-Media Publ., 2013, 656 p. (in Russian).
17. Rahmetova A.A., Bogoslovskaja O.A., Semkina O.A., Ovsjanikova M.N., Ol'hovskaja I.P., Glushhenko N.N. Antibakterial'naja i ranozazhivljajushhaja aktivnost' mazej s nanochasticiami medi na osnove proizvodnyh metilcelljulozy [Antibiotic and wound healing activity of ointments of copper nanoparticles based on derivatives of methylcellulose]. *Nanotehnologii: razrabotka, primenenie – XXI vek*, 2014, no. 2, pp. 43–48 (in Russian).
18. Karlov P.M., Siplivaja L.E. Analiz fluorhinolonov v substancijah, lekarstvennyh formah i biozhidkostjah [An analysis of fluoroquinolones in substances, dosage forms and bioliquids]. *Chelovek i ego zdorov'e*, 2009, no. 1, pp. 143–148.
19. *Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj federacii XII izdanie. Chast' I* [State Pharmacopoeia XII edition of the Russian Federation. Part 1]. Moscow, Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija Publ., 2008, 704 p.

**Sheykin Vladimir V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Shelikhova Yelena A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Moskvitina Ekaterina N.**, Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Tomsk obl., Russian Federation.

**Osipov Andrey N.**, Tomsk Medical Instrument, Tomsk, Russian Federation.

**Yermakov Vasilij V.**, Tomsk Medical Instrument, Tomsk, Russian Federation.

**Chuchalin Vladimir S.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Melenteva Alexandra N.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Sheykin Vladimir V.**, e-mail: [tsws@ssmu.ru](mailto:tsws@ssmu.ru)

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, e-mail: [office@ssmu.ru](mailto:office@ssmu.ru), ph. (382-2)-90-11-01.

Tomsk Medical Instrument, 97(A), Lenin St., 634050, Tomsk, e-mail: [protmi@yandex.ru](mailto:protmi@yandex.ru), ph. (382-2)-78-23-62.

Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, 4, Mira St., 636035, Seversk, Tomsk Region, e-mail: [kb81@med.tomsk.ru](mailto:kb81@med.tomsk.ru).