

УДК 541.64-145.12:532.13

*О. В. Алексеева, Н. А. Багровская, Е. В. Гарасько<sup>\*</sup>, В. В. Быкова<sup>\*\*</sup>, Н. В. Усольцева<sup>\*\*</sup>*

## **БИОАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ТРИАЦЕТАТА ЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

## **BIOACTIVE SYSTEMS ON THE BASIS OF MODIFIED CELLULOSE TRIACETATE**

Институт химии растворов РАН,  
153045 Иваново, Академическая, д. 1. E-mail: ova@isc-ras.ru

<sup>\*</sup>Ивановская государственная медицинская академия,

153000 Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 8

<sup>\*\*</sup>Ивановский государственный университет, НИИ Наноматериалов,  
153025 Иваново, ул. Ермака, д. 39

*Получены полимерные пленки на основе триацетата целлюлозы, модифицированного металлокомплексом фталоцианина. Методом УФ- и ИК-спектроскопии установлено, что взаимодействие между полимером и металлокомплексом фталоцианина протекает по механизму экстраординации. Обнаружено антимикробное действие полученных пленок по отношению к ряду микроорганизмов*

*Polymer films were obtained on the basis of cellulose triacetate modified by phthalocyanine metal complex. By means of UV- and IR-spectroscopy it has been established that the interaction between the polymer and the phthalocyanine metal complex is going on according to the mechanism of extra-coordination. The antibacterial effect of the obtained films on a series of microorganisms is noticed.*

В настоящее время особый интерес представляют исследования, направленные на создание новых полимерных материалов с антимикробным действием, медицинских препаратов и средств санитарно-гигиенического назначения. Благодаря широким возможностям химической модификации, целлюлоза и ее структурные аналоги могут быть использованы в качестве матриц для внутренней адресной доставки лекарств. Одним из наиболее привлекательных биополимеров для модификации является триацетат целлюлозы (ТАЦ), вследствие высокого содержания в макромолекуле реакционноспособных групп (ОН, С=О, С–О–С.). Кроме того, пленки из ацетатов целлюлозы находят широкое применение в качестве мембран для разделения различного рода жидких систем, а также для фракционирования биологических сред [1 – 2]. Для увеличения биорезистентности полимерных мембран на ее поверхность наносят органические вещества, проявляющие биоцидные свойства [3]. Использование биологически активных макрогетероциклических соединений класса порфиринов открывает новые перспективы для модификации полимеров. Однако, применение порфиринов для этой цели связано с трудностями, обусловленными высокой стоимостью соединений и подбором общего растворителя для совмещения с целлюлозосодержащим материалом. Металлокомплексы при-

родных макрогетероциклических соединений – фталоцианинов также проявляют повышенную биологическую активность, но в отличие от порфиринов производятся многотоннажно и имеют общий растворитель с эфирами целлюлозы. Последнее обстоятельство позволяет провести иммобилизацию металлокомплекса непосредственно в массе полимера.

Цель настоящего исследования состояла в получении пленок триацетата целлюлозы (ТАЦ), модифицированных медным комплексом фталоцианина, исследовании их спектральных свойств и биологической активности.

### Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использован промышленный образец ТАЦ со степенью замещения 2,9 и содержанием связанной уксусной кислоты 61,1 %. Медный комплекс (CuФц) получали обработкой промышленного образца фталоцианина ацетатом меди в растворе уксусной кислоты.

Модифицирование ТАЦ проводили путем смешения 5 %-го раствора полимера в трифторуксусной кислоте (ТФУК) с раствором CuФц в ТФУК. Полученные растворы были однородными, что подтверждалось данными поляризационной микроскопии (микроскоп Polar). Эфиروцеллюлозную пленку получали методом испарения растворителя на стеклянной подложке. Далее образцы пленок высушивали до постоянной массы. Толщина пленки составила 70 мкм, общее содержание CuФц в триацетатной пленке – 0,03 мас. %. Модифицированная пленка ТАЦ была прозрачна и имела голубовато-зеленоватую окраску.

Методика исследования антимикробного действия модифицированных пленок включала испытания образцов на стерильность и бактерицидность. Были использованы методы, предложенные для установления антимикробной активности антисептиков, нанесенных на текстильные материалы путем пропитки [4, 5].

При испытании на стерильность на чашки Петри с мясо-пептонным агаром (МПА) помещали образцы пленок диаметром 10 мм и их инкубировали 24 часа в термостате при 37 °С, после чего учитывали результаты по отсутствию или наличию роста колоний вокруг исследуемых образцов пленок [6].

Проверку пленок на бактерицидность проводили по отношению к *тест*-культурам условно-патогенных прокариотических микроорганизмов (грамположительные – рода *Staphylococcus*, грамотрицательные – рода *Escherichia Coli*). Осуществляли посев «газоном» в чашки Петри на поверхность МПА по 1,5 – 2 мл взвеси каждой *тест*-культуры, содержащей 500 млн микробных клеток в 1 мл. Взвесь равномерно распределяли по всей поверхности чашки, излишек ее отсасывали пипеткой и, после подсушивания в термостате в течение 20 минут, сверху помещали испытуемые образцы пленок. Чашки с образцами выдерживали в термостате в течение 20 – 24 часов, после чего учитывали результаты по отсутствию или наличию зоны задержки роста *тест*-культур вокруг исследуемых образцов пленок. Об антимикробной активности испытуемых образцов судили по степени угнетения роста микроорганизмов.

ИК-спектры полимерных пленок регистрировали на спектрометре «Avatar 360 FT-IR E.S.P.» в интервале 400 – 4000 см<sup>-1</sup>. УФ-спектры – на спектрофотометре U-2001 HITACHI.

### Обсуждение результатов

Определение характера взаимодействия между полимером и металлокомплексом фталоцианина проводили с использованием методов УФ- и ИК-спектроскопии.

Появление окраски в пленке после модификации ТАЦ металлокомплексом фталоцианина свидетельствует о формировании молекулярных комплексов между полимером и  $\text{CuФц}$  [7, 8]. На рис. 1 приведены электронные спектры поглощения пленок эфира целлюлозы до и после модификации.

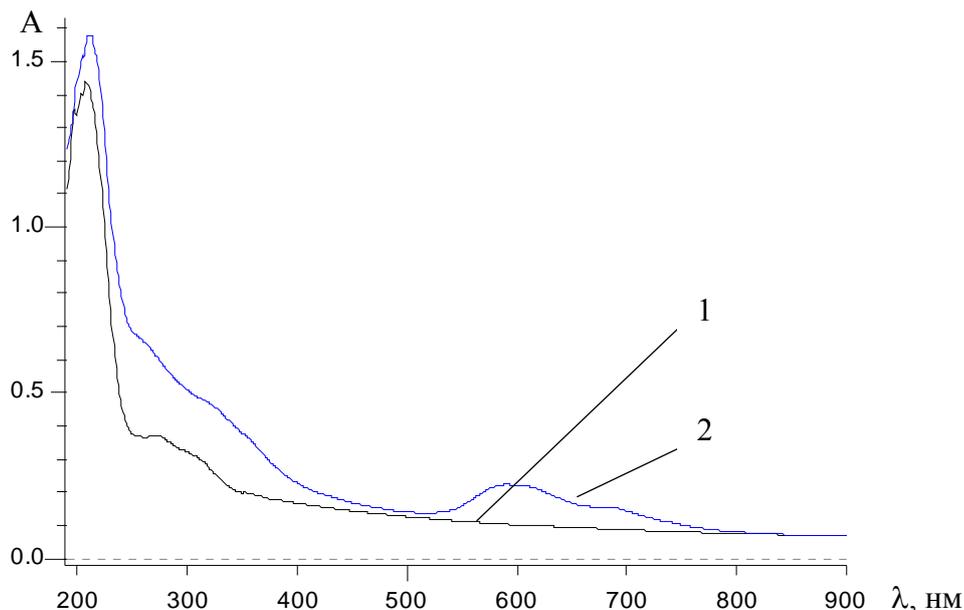


Рис. 1. УФ-спектры: 1 – пленки ТАЦ, 2 – пленки ТАЦ, модифицированной медным комплексом фталоцианина. А – оптическая плотность,  $\lambda$  – длина волны (нм)

При сопоставлении спектров образцов пленок ТАЦ и модифицированного полимера видно, что в низкочастотной области УФ-поглощения в спектре модифицированной пленки происходит значительное увеличение интенсивности и полуширины полос. На основании данных по исследованию оптических спектров молекул  $\text{CuФц}$ , абсорбированных триацетилцеллюлозными пленками, в этой области поглощения в спектре фталоцианина меди наблюдаются интенсивные электроно-колебательные полосы трех  $\pi$ - $\pi^*$ -переходов, типичные для ароматических структур [9]. Оптический спектр модифицированной пленки включает две широкие полосы поглощения в видимом диапазоне: более интенсивную с максимумом при  $\lambda_{\text{max}} = 591$  нм и менее интенсивную с  $\lambda_{\text{max}} = 677$  нм, связанные с поглощением фталоцианина. Согласно литературным данным, спектр кристаллической  $\alpha$ -модификации фталоцианина меди имеет две полосы с  $\lambda_{\text{max}} = 610$  нм и  $\lambda_{\text{max}} = 694$  нм [10]. Можно полагать, что наблюдаемый в спектре модифицированной пленки гипсохромный сдвиг максимумов этих полос поглощения, обусловлен координационным взаимодействием центрального атома металла комплекса  $\text{CuФц}$  с донорными функциональными группами полимера ТАЦ. Дополнительную информацию о характере взаимодействия полимера и металлокомплекса дает анализ ИК-спектров исходных и модифицированных ТАЦ пленок. В ИК-спектре пленки ТАЦ

(рис. 2) имеются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы C=O сложных эфиров при  $1736\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания группы C–O–C проявляются интенсивными полосами в спектре при  $1211\text{ см}^{-1}$  [11]. Эти полосы имеют существенное значение для установления связи металла с лигандом.

Как видно из табл. и рис. 2, в ИК-спектре модифицированной пленки появляется широкая полоса с максимумом при  $3392\text{ см}^{-1}$ . Идентификация этой полосы затруднительна, т.к. в этой области проявляются поглощение водородной связи и валентные колебания связи N–H макрогетероцикла [11]. При этом наблюдается сдвиг на  $17\text{ см}^{-1}$  полосы связи  $\nu(\text{C-O})$  в область высоких частот и снижение ее интенсивности.

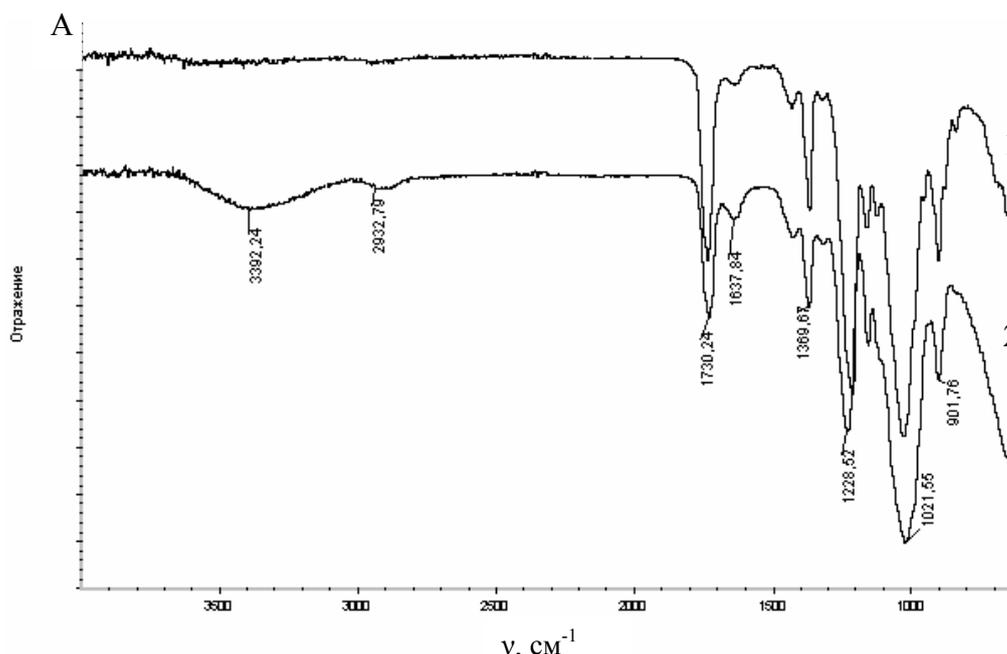


Рис. 2. ИК-спектры: 1 – пленки ТАЦ, 2 – пленки ТАЦ, модифицированной медным комплексом фталоцианина. А – отражение,  $\nu$  – волновое число ( $\text{см}^{-1}$ )

Положение полосы связи  $\nu(\text{C=O})$  после модификации изменяется незначительно, но происходит снижение ее интенсивности. Следует отметить небольшой сдвиг ( $4\text{ см}^{-1}$ ) и рост интенсивности полосы  $1641\text{ см}^{-1}$ , которую можно идентифицировать как полосу, обусловленную валентными колебаниями  $\text{COO}^-$  иона. В спектре модифицированной пленки отмечен сдвиг максимума полосы связи  $\nu(\text{C-O})$  спиртовой группы ( $1021\text{ см}^{-1}$ ) в низкочастотную область на  $7\text{ см}^{-1}$  и значительное увеличение ее полуширины.

В работе предпринята попытка полуколичественного анализа ИК-спектров образцов пленок с использованием метода базовой линии и внутреннего стандарта [13], в качестве которого была выбрана полоса поглощения связи C–H с максимумом при  $900\text{ см}^{-1}$ . В таблице приведены отношения оптических плотностей ряда характеристических полос в спектрах пленок к оптической плотности полосы  $900\text{ см}^{-1}$ . Из таблицы видно, что в спектре модифицированной пленки происходит существенное изменение относительных интенсивностей ряда характеристических полос.

**Относительные интенсивности полос поглощения в спектрах исходных  
и модифицированных пленок ТАЦ**

Отнесение полос	Пленка ТАЦ		Модифицированная пленка ТАЦ	
	$\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$D/D_{900}$	$\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$D/D_{900}$
$\nu_{\text{N-H}}$			3392	
$\nu_{\text{C=O}}$	1734	1,89	1730	1,57
$\nu_{\text{COO}^-}$	1641	0,13	1637	0,30
$\delta_{\text{C-O-C}}$	1211	2,31	1228	2,40
$\nu_{\text{C-OH}}$	1029	2,26	1021	2,87

Таким образом, спектроскопические данные позволяют предположить образование координационных связей между ионами меди и кислородсодержащими функциональными группами полимера. Триацетат целлюлозы в этом случае можно отнести к полимерам-носителям, способным образовывать экстракомплексы с металлофталоцианином [14].

Введение биологически активного вещества – фталоцианина в матрицу ТАЦ предполагает проявление антимикробных свойств у модифицированного полимера. Испытания на стерильность показали, что вокруг образцов исходных пленок зафиксирован рост колоний микроорганизмов, что указывает на отсутствие их стерильности. Модифицированные пленки были стерильны, что подтверждается отсутствием роста колоний микроорганизмов вокруг образцов.

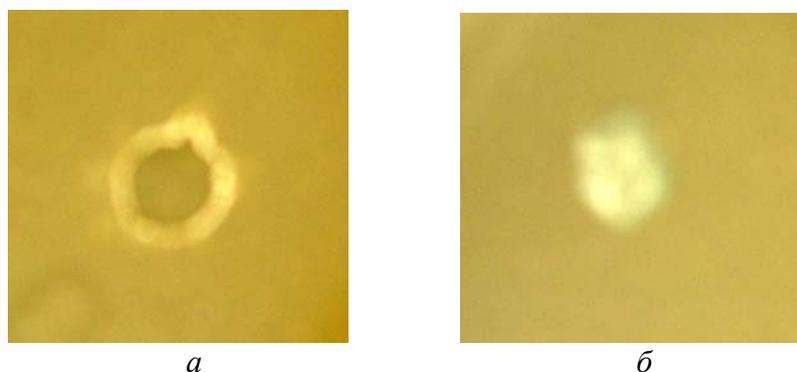


Рис. 3. Снимки пленок ТАЦ:

*a* – исходной; *б* – модифицированной фталоцианином меди после воздействия на бактериальный газон со штаммами стафилококка

В результате испытаний исходных и модифицированных пленок на бактерицидные свойства по отношению к *E-Coli* и *Staphylococcus* зафиксирована полная гибель бактерий стафилококка под образцами пленок ТАЦ, модифицированных фталоцианином меди (рис. 3). Бактерицидная активность модифицированных пленок по отношению к *E-Coli* проявляется в гораздо меньшей степени.

Следует отметить, что инактивация бактерий стафилококка сохраняется в течение месяца. Вероятно, что одной из причин гибели бактерий является адгезия бактери-

альных клеток на поверхности модифицированного полимера. В результате повреждается клеточная мембрана, происходит разрушение стенки клетки, что приводит к ее гибели.

### Выводы

1. Получены пленки триацетата целлюлозы, модифицированные фталоцианином меди, путем иммобилизации металлокомплекса в массу полимера в общем растворителе трифторуксусной кислоте.
2. На основании данных УФ- и ИК-спектроскопии высказано предположение, что взаимодействие между полимером и металлокомплексом фталоцианина меди протекает по механизму экстраординации.
3. Показано, что модифицированные полимерные материалы проявляют стерильность и антимикробную активность по отношению к бактериям стафилококка и, в меньшей степени, к кишечной палочке.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 06-03-96346-р-центр-а) и Минобрнауки РФ (грант РНП.2.2.1.1.7280).*

### Список литературы

1. Дытнерский Ю. И. Обратный осмос и ультрафильтрация. М.: Химия, 1978. 351 с.
2. Шиповская А. Б., Евсеева Н. В., Тимофеева Г. Н. // ЖПХ. 2003. Т. 76. № 9. С. 1553–1557.
3. Царенко С. А., Кочкодан В. М., Потапченко Н. Г., Косинова В. Н., Гончарук В. В. // ЖПХ. 2007. Т. 80. № 4. С. 600 – 604.
4. Вольф Л. А., Меос А. И. Волокна специального назначения. М.: Химия, 1971. 253 с.
5. Гарасько Е. В. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1973. № 8. С. 54 – 56.
6. Медицинская микробиология / Гл. ред. В. И. Покровский, О. К. Поздеев. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. С.135 – 164.
7. Рао Ч.Н.Р. Электронные спектры в химии: Пер. с англ. / Под ред. Я. М. Варшавского. М.: Мир, 1964. 264 с.
8. Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии: Пер. с англ. / Под ред. И. И. Моисеева. М.: Мир, 1967. 206 с.
9. Михеев Ю. А., Гусева Л. Н., Еришов Ю. А. // ЖФХ. 2007. Т. 81. № 4. С. 715 – 724.
10. Lucia E. A., Verderame F. D. // J. Chem. Phys. 1968. Vol. 48. № 6. P. 2674.
11. Байклз Н., Сегал Л. Целлюлоза и ее производные. М.: Мир, 1974. 500 с.
12. Березин Б. Д. Порфирины: структура, свойства, синтез / Под ред. Н. С. Ениколопьяна. М.: Наука, 1985. С. 23 – 45.
13. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия: Пер. с англ. / Под ред. А. А. Мальцева. М.: Мир, 1982. 328 с.
14. Койфман О. И., Агеева Т. А. // Российский химический журнал. 2004. Т. 48. № 4. С. 140 – 153.

*Поступила в редакцию 23.11.2007 г.*