

Uticaj strukture ceftazidima na dobijanje biološki aktivnog celuloznog zavoja

Branka B. Rodić Grabovac, Radana M. Đudić, Pero S. Sailović

Univerzitet u Banjoj Luci, Tehnološki fakultet, Banja Luka, Republika Srpska, BiH

Izvod

Biološki aktivna vlakna kao nosači ljekovitih preparata imaju poboljšane karakteristike u odnosu na konvencionalne medicinske terapije. Njihove osobine zavise od vrste nosača i od strukture samog lijeka. U ovom radu selektivnom oksidacijom celuloznog zavoja dobijena je oksidovana celuloza (OC) sa različitim sadržajem karboksilnih grupa koja je iskorištena za hemijsko vezivanje antibiotika ceftazidima. Vezivanje lijeka vršeno je iz vodenog rastvora antibiotika koncentracije $c = 3,4 \times 10^{-3}$ mol/L na sobnoj temperaturi (22 ± 1 °C), a desorpcija lijeka u fiziološkom rastvoru. Količine vezanog i otpuštenog lijeka određene su spektrofotometrijski u UV području. Maksimalna količina vezanog lijeka (0,0243 mmol/g) dobijena je sorpcijom na modifikovani zavoj sa 2,276 mmol/g COOH, a maksimalna količina desorbovanog ceftazidima iznosila je 0,0238 mmol/g. Antimikrobno djelovanje uzoraka zavoja sa vezanim ceftazidimom testirano je *in vitro* na kulture *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* i *Escherichia coli* metodom difuzije na agarnoj ploči. Najveća zona inhibicije dobijena je u odnosu na *Escherichia coli*. U radu se proučava uticaj hemijske strukture ceftazidima, pH vrijednosti rastvora iz koga se vrši sorpcija kao i trajanja sorpcije na količinu vezanog lijeka. Ustanovljeno je da se vezivanje lijeka ostvaruje jonskim i vodoničnim vezama lijeka sa oksidovanim celuloznim zavojem. Takođe, nađeno je da se količina ceftazidima koji se veže na vlakno iz vodenog rastvora antibiotika može povećati puferovanjem vodenog rastvora lijeka.

Ključne reči: oksidovana celuloza, ceftazidim, biološki aktivna vlakna.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

Materijali koji pokazuju određenu biološku aktivnost i kompatibilnost sa ljudskim tkivom ili fiziološkim procesima u organizmu nazivaju se biološki aktivni materijali. Posebnu oblast biološki aktivnih materijala predstavljaju materijali dobijeni vezivanjem ljekovitih preparata na polimerni matriks [1,2]. Vezivanjem lijeka različitim hemijskim vezama na polimerni nosač mogu se dobiti biomedicinski materijali za lokalnu primjenu koji se odlikuju sigurnim i kontinualnim otpuštanjem lijeka i dužim periodom korisnog djelovanja [3,4]. Upotreba biomedicinskih materijala sa kontrolisanim otpuštanjem ljekovitih preparata bilježi intenzivan rast u posljednje vrijeme. To se posebno odnosi na biološki aktivna vlakna na bazi celuloze kao netoksičnog i ekološki prihvatljivog polimera [5,6].

Selektivnom oksidacijom celuloznog zavoja sa ciljem uvođenja karboksilnih grupa pogodnih za fizičko i hemijsko vezivanje ljekovitih preparata [7] dobijena je oksidovana celuloza (OC) koja je poslužila kao polimerni nosač. Za vezivanje na OC korišten je ceftazidim (slika 1), cefalosporinski antibiotik treće generacije, sa širo-

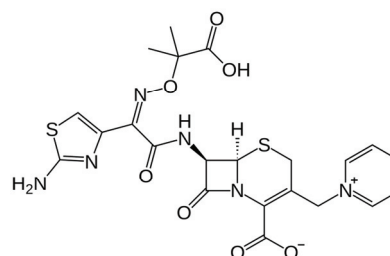
NAUČNI RAD

UDK 661.728.7.094.3:615:543

Hem. Ind. 71 (1) 35–40 (2017)

doi: 10.2298/HEMIND151214015R

kim spektrom djelovanja na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije [8].



Slika 1. Strukturna formula ceftazidima.
Figure 1. Structural formula of ceftazidime.

Desorpcija vezanog antibiotika je vršena u statičkim uslovima potapanjem uzoraka u fiziološki rastvor.

Cilj ovog rada je bio dobijanje biološki aktivnog celuloznog materijala vezivanjem ceftazidima na oksidovani celulozni zavoj. U radu je ispitan uticaj strukture antibiotika i funkcionalnih grupa oksidovane celuloze na količinu vezanog i otpuštenog lijeka i tip formiranih hemijskih veza. Takođe, ispitano je antimikrobno djelovanje dobijenog biološki aktivnog materijala *in vitro* u odnosu na kulture *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) i *Escherichia coli* (*E.coli*).

Preписка: P.S. Sailović, Univerzitet u Banjoj Luci, Tehnološki fakultet, Bulevar Vojvode Stepe Stepanovića 73, 78000 Banja Luka, Republika Srpska, BiH.

E-pošta: pero.sailovic@unibl.rs

Rad primljen: 14. decembar, 2015

Rad prihvaćen: 3. mart, 2016

EKSPERIMENTALNI DIO

Za dobijanje oksidovane celuloze korišten je kaliko zavoj sa utkanim rubom (Saniteks Velika Kladuša, 100% pamuk, 20 niti/cm²). Proces oksidacije vršen je smjesom HNO₃/H₃PO₄ 2:1 (zapreminskih) i 1,43% NaNO₂ (masenih) na sobnoj temperaturi (25±1 °C) tokom 12, 24 i 48 h uz stalno miješanje [9]. Sadržaj karboksilnih grupa oksidovanog celuloznog zavoja određen je kalcijum-acetatnom metodom [10], a sadržaj karbonilnih grupa hidroksilaminskom metodom [11].

Za inkorporiranje na OC korišten je antibiotik ceftazidim u obliku praška za injekcije (Actavis, M = 636,65 g mol⁻¹). Vezivanje antibiotika vršeno je u statičkim uslovima potapanjem 1 g oksidovanog zavoja u 200 ml vodenog rastvora lijeka koncentracije $c = 3,4 \times 10^{-3}$ mol/L na sobnoj temperaturi (22±1 °C) tokom 48 h. Spektrofotometrijsko mjerenje količine lijeka u rastvoru vršeno je nakon 5, 15, 30 i 60 min i 24 i 48 h.

Desorpcija vezanog ceftazidima sa oksidovane celuloze vršena je u fiziološkom rastvoru (0,95% NaCl) u statičkim uslovima. Uzorci sa vezanim ceftazidimom potapani su u fiziološki rastvor (modul kupatila 1:100) na sobnoj temperaturi (22±1 °C) u trajanju od 48 h.

Količine vezanog i otpuštenog antibiotika sa oksidovanog celuloznog vlakna određene su spektrofotometrijski na UV-Vis spektrofotometru Perkin-Elmer model Lambda 25, na karakterističnoj talasnoj dužini za ceftazidim kod λ_{\max} 258 nm.

FTIR spektri OC, ceftazidima kao i uzoraka sa vezanim antibiotikom na OC, pripremljeni u obliku KBr pastila, snimljeni su na spektrofotometru FTIR-8300 Shimadzu-Niroshi, u području 4500–500 cm⁻¹.

Uzorci oksidovanog celuloznog zavoja (sa 1,464 mmol/g COOH) sa vezanim ceftazidimom pripremljeni su za ispitivanje antimikrobnog djelovanja tako da su isječeni na kvadratiće veličine 1 cm×1 cm i tretirani UV lampom (1 h na 254 nm). Testiranje antimikrobnog djelovanja modifikovanog celuloznog zavoja s vezanim antibiotikom vršeno je *in vitro* određivanjem inhibitorne aktivnosti metodom difuzije na agarnoj ploči [12]. Antimikrobna aktivnost je ispitana u odnosu na kulture *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* i *Escherichia coli*. Svi uzorci su testirani u 20 ponavljanja i rezultati su dati kao srednja vrijednost.

REZULTATI I DISKUSIJA

Modifikovano celulozno vlakno dobijeno je selektivnom oksidacijom celuloznog zavoja smjesom HNO₃/H₃PO₄/NaNO₂, tokom 12–48 sati. Uticaj trajanja procesa oksidacije na sadržaj karboksilnih i karbonilnih grupa prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Uticaj trajanja reakcije oksidacije na sadržaj karboksilnih i karbonilnih grupa oksidovanog celuloznog vlakna u formi zavoja; reakcioni sistem: HNO₃/H₃PO₄ 2:1 (vol.) i 1,43% NaNO₂; temperatura: 25±1 °C
Table 1. The effects of oxidation reaction on the content of carboxyl and carbonyl groups of the oxidized cellulose fiber in the form of bandage

Vrijeme, h	Sadržaj COOH, mmol/g	Sadržaj CO, mmol/g
12	0,555	0,264
24	1,464	0,949
48	2,276	1,244

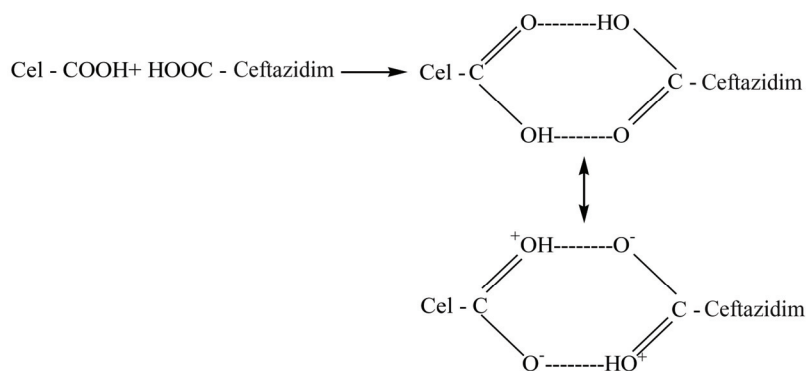
Sorpncija ceftazidima

Rezultati sorpcije prikazani u tabeli 2 pokazuju da početna količina vezanog ceftazidima zabilježena nakon 5 min opada i bilježi najnižu vrijednost nakon 15 min od početka procesa sorpcije. Prilikom potapanja OC u vodeni rastvor antibiotika u prvih 5 min dolazi do kvašenja vlakana i kao rezultat upijanja bilježi se početno smanjenje koncentracije lijeka u rastvoru. Prvobitno labavo vezane molekule ceftazidima se otpuštaju i nakon 15 min registruju kroz smanjenje količine vezanog antibiotika na OC. Nakon ovog vremena postepeno se uspostavljaju vodonične i jonske veze između molekula lijeka i OC i količina vezanog antibiotika se povećava tokom 48 h.

Ceftazidim u svojoj strukturi (slika 1) sadrži aminotiazolski i piridinski prsten koji su vezani za cefemski nukleus. Antibiotik takođe sadrži i dvije karboksilne grupe kao i veći broj donora i akceptora elektrona. Kao rezultat prisustva pomenutih funkcionalnih grupa i struktura, ceftazidim može da gradi višestruke hemijske veze sa oksidovanim celuloznim zavojem. Primarna amino grupa antibiotika sa karboksilnim grupama oksidovane celuloze može da gradi jonske veze. Karboksilne grupe antibiotika su sposobne za interakciju sa karboksilnim grupama oksidovane celuloze preko vodoničnih veza, uz stvaranje dimera (slika 2) [13].

Tabela 2. Količina vezanog ceftazidima na OC (mmol/g), modul kupatila 1:200, temperatura 22±1 °C
Table 2. The quantity of ceftazidime bonded to OC (mmol/g), bath module 1:200, temperature 22±1 °C

mmol COOH po g OC	Trajanje sorpcije					
	5 min	15 min	30 min	60 min	24 h	48 h
0,555	0,0043	0,0034	0,0042	0,0052	0,0091	0,0137
1,464	0,0110	0,0072	0,0144	0,0162	0,0203	0,0219
2,276	0,0173	0,0105	0,0195	0,0207	0,0233	0,0243



Slika 2. Šematski prikaz nastajanja dimera ceftazidim-OC.

Figure 2. Schematic presentation of the formation of dimers ceftazidime-OC.

Osim pomenutih, ceftazidim može graditi i vodonične veze preko atoma azota u tiazolskom prstenu kao i atoma azota u imino i amidnoj grupi.

U tabeli 3 date su karakteristične IR frekvencije oksidovane celuloze [9,14] i ceftazidima [15].

Na slici 3 prikazani su FTIR spektri ceftazidima (a), oksidovane celuloze (c) i OC sa vezanim ceftazidimom (b).

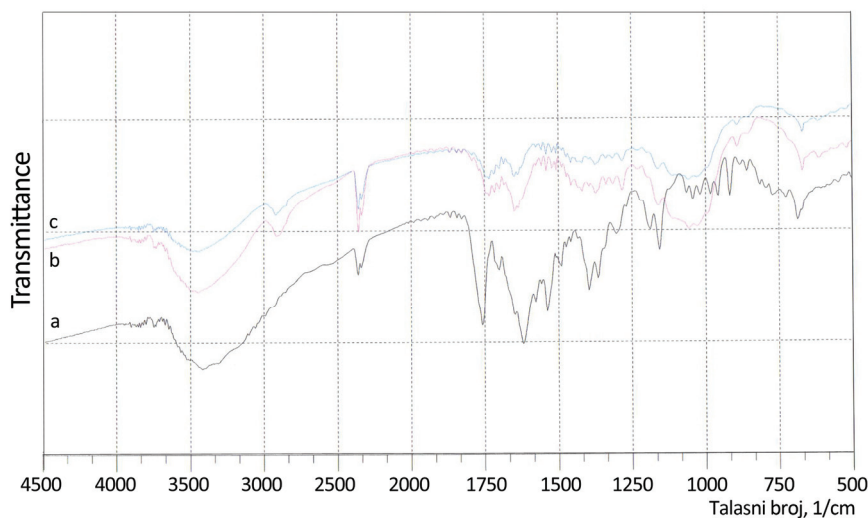
Na FTIR spektru OC sa vezanim antibiotikom uočljivo je povećanje apsorpcijskog signala kod 3450 cm^{-1} .

U području od 3000 do 3550 cm^{-1} postoji široki apsorpcioni signal koji nastaje preklapanjem više traka kao što su trake za vibracije istezanja O–H grupe alkohola i O–H karboksilne grupe kiselina. Širenje ovog signala upućuje na stvaranje vodoničnih veza i dimera. Apсорpcioni signal kod 1400 cm^{-1} u kombinaciji sa širokom apsorpcionom trakom kod 3450 cm^{-1} , ukazuje na to da su formirani dimeri između karboksilnih grupa lijeka i OC. Uočljivo je smanjenje apsorpcionog signala kod 1740 cm^{-1} i povećanje signala kod 1630 cm^{-1} . Apсорpcijska

Tabela 3. Karakteristični IR pikovi oksidovane celuloze i ceftazidima

Table 3. Characteristic IR peaks of oxidized cellulose and ceftazidime

Oksidovana celuloza		Ceftazidim	
Talasni broj, cm^{-1}	Odgovarajuća grupa	Talasni broj, cm^{-1}	Odgovarajuća grupa
3400	Vibracije istezanja O–H grupe	3450	Vibracije istezanja N–H grupe
2870	C–H vibracije istezanja	1750	C=O istezanje karboksilne grupe
1740	C=O istezanje karboksilne grupe	1660	C=O aksijalne deformacije, amidna grupa
1635	Adsorbovana voda	1540	C=C aromatični prsten
1035	C–O vibracije istezanja	1350	Aksijalne deformacije, C–N grupe



Slika 3. FTIR spektr ceftazidima (a), OC (c) i OC sa inkorporiranim ceftazidimom (b).

Figure 3. FTIR spectra of ceftazidime (a), OC (c) and OC with incorporated ceftazidime (b).

traka kod 1740 cm^{-1} karakteristična je za vibracije istezanja $>C=O$ kod nedisocirane karboksilne grupe, dok se signal kod 1630 cm^{-1} javlja kod karboksilnih kiselina u formi soli. Time se potvrđuje postojanje jonske interakcije karboksilne grupe OC i amino-grupe ceftazidima.

Produžavanje vremena sorpcije sa 24 na 48 h nije značajnije doprinijelo povećanju količine vezanog lijeka, što se može tumačiti promjenama pH vrijednosti rastvora tokom vezivanja antibiotika. Slabije vezivanje lijeka posljedica je visokih pH vrijednosti u rastvoru tokom sorpcije (tabela 4) zbog kojih je smanjena jonizacija funkcionalnih grupa sposobnih za stvaranje jonske veze.

Tabela 4. Promjena pH tokom sorpcije ceftazidima na OC, $t = 22 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$
Table 4. Changing the pH during the sorption of ceftazidime in OC, $t = 22 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$

mmol COOH po g OC	Vrijeme					
	5 min	15 min	30 min	60 min	24 h	48 h
0,555	5,32	5,09	4,94	4,84	4,76	4,74
1,464	5,01	4,72	4,55	4,46	4,40	4,36
2,276	4,80	4,54	4,38	4,24	4,21	4,20

Kod ovakvih pH vrijednosti mali procenat NH_2 grupa tiazolskog prstena, $pK_a = 4,1$ [16], se prevodi u katjonsku formu, što značajno smanjuje udio jonskih veza. Takođe, postignute pH vrijednosti onemogućavaju značajniju disocijaciju COOH grupe oksidovane celuloze, $pK_a \approx 4$ [17], što takođe doprinosi smanjenju broja jonskih veza.

Zbog prisustva piridinskog prstena i jedne karboksilne grupe u njegovom susjedstvu, molekula ceftazidima se javlja u obliku cviter-jona, koji je u ravnoteži sa neutralnom molekulom. Ova karboksilna grupa ceftazidima, $pK_a = 2,7$ [16], iako dobro disocirana pri visokim pH vrijednostima (preko 90% [18]) uključena je u stvaranje cviter-jona. Druga karboksilna grupa ceftazidima, $pK_a = 1,8$ [16], takođe je dobro disocirana, ali za razliku od prve, može da gradi dimere sa karboksilatnim jonima oksidovane celuloze.

Drugi razlog slabijeg vezivanja ceftazidima na OC je njegova ograničena stabilnost u vodenom rastvoru na sobnoj temperaturi. Prema literaturi [16], u vodenom rastvoru nakon 6 sati započinje proces hidrolize koja se odvija paralelno u položaju R3 i R7 cefemskog jezgra. Stabilnost antibiotika zavisi od niza faktora kao što su

koncentracija rastvora, pH rastvora, temperatura, izloženost svjetlosti i vrsta rastvarača. Zbog velikog broja faktora koji utiču na stabilnost rastvora ceftazidima praktično je nemoguće odrediti u kojoj je mjeri lijek hidrolizovao u vodenom rastvoru u kojem je vršeno vezivanje na OC.

Uticaj pH na vezivanje antibiotika na OC ispitan je sorpcijom ceftazidima iz puferovanog rastvora u kojem je održavana pH vrijednost 4. Vezivanje antibiotika je vršeno na uzorku OC sa $2,276\text{ mmol/g}$ COOH grupa, pri čemu je maksimalno sorbovana količina postignuta nakon 60 minuta i iznosila je $0,0671\text{ mmol/g}$ OC. Desorpcijom u fiziološkom rastvoru isti uzorak nakon

24h otpušta $0,0482\text{ mg}$ vezanog antibiotika tj. $71,83\%$. Na ovom uzorku OC potvrđeno je da se puferovanjem rastvora tokom sorpcije može povećati količina vezanog lijeka na OC. U ovom sličaju, podešavanje pH vrijednosti ispod pK_a amino grupe tiazolskog prstena omogućava njeno prevođenje u katjonsku formu neophodnu za stvaranja jonskih veza sa COOH grupama OC, i vezivanje veće količine lijeka.

Desorpcija ceftazidima

Rezultati desorpcije (tabela 5) pokazuju da se antibiotik u fiziološkom rastvoru oslobađa postepeno. Nakon 48 h maksimalno se otpušta $97,94\%$ od ukupne količine vezanog ceftazidima.

Veliki procenat otpuštenog lijeka može se tumačiti labavijim vezivanjem antibiotika na OC. Kao rezultat slabije disocijacije amino grupa antibiotika i karboksilnih grupa OC smanjeno je učešće jonskih veza ceftazidima sa OC u odnosu na vodonične veze, što olakšava otpuštanje vezanog lijeka.

Antibakterijsko djelovanje

Antibakterijsko djelovanje testirano je na uzorku OC sa $1,464\text{ mmol/g}$ COOH koji je vezao $0,0219\text{ mmol}$

Tabela 5. Količina otpuštenog ceftazidima sa OC (mmol/g), modul kupatila 1:100, temperatura $22 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$
Table 5. The quantity of the cefazolin released from OC (mmol/g), bath module 1:100, temperature $22 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$

mmol COOH po g OC	Vrijeme, h					
	1	2	3	4	24	48
0,555	0,0069	0,0077	0,0086	0,0096	0,0112	0,0115
1,464	0,0112	0,0131	0,0150	0,0171	0,0196	0,0209
2,276	0,0143	0,0160	0,0181	0,0204	0,0233	0,0238

antibiotika po gramu vlakna. Rezultati mjerenja inhibitorne aktivnosti uzoraka oksidovanog celuloznog vlakna sa vezanim ceftazidimom na rast *E. coli*, *S. aureus* i *B. subtilis* su prikazani u tabeli 6.

Tabela 6. Zona inhibicije rasta, mm, za OC sa vezanim ceftazidimom (0,0170 mmol/g) nakon 24 i 48 časova; 10^8 CFU/mL
Table 6. The zone of inhibition, mm, for OC with the bound ceftazidime (0,0170 mmol/g) after 24 and 48 h; 10^8 CFU/mL (CFU: Colony-Forming Unit)

Bakterija	Vrijeme, h	
	24	48
<i>E. coli</i>	11,96	12,33
<i>S. aureus</i>	11,29	11,47
<i>B. subtilis</i>	3,16	3,23

Ceftazidim spada u treću generaciju cefalosporina i ima izraženo djelovanje na gram-negativne bakterije zbog čega su uzorci OC sa vezanim antibiotikom imali najveću zonu inhibicije za *E. coli*. Zona inhibicije za OC sa vezanim ceftazidimom najmanja je za kulturu *B. subtilis* što se pripisuje sposobnosti stvaranja spora kod ovog mikroorganizma.

ZAKLJUČAK

Selektivnom oksidacijom celuloznog vlakna u formi zavoja dobijeno je oksidovano celulozno vlakno (OC) sa 0,555, 1,464 i 2,276 mmol/g karboksilnih grupa. Sorpcijom ceftazidima na OC moguće je dobiti biološki aktivno celulozno vlakno sa antimikrobnim djelovanjem. Maksimalna količina ceftazidima na OC nakon 48h sorpcije u vodenim rastvorima antibiotika iznosila je 0,0243 mmol/g OC. Puferovanjem rastvora lijeka može se ostvariti bolja disocijacija jonoizmjenjivačkih grupa antibiotika i OC i na taj način povećati količina vezanog lijeka na OC. Hemijska struktura lijeka omogućava građenje jonskih i vodoničnih veza između ceftazidima i OC. Desorpcijom u fiziološkom rastvoru otpušta se velika količina vezanog antibiotika zbog veće zastupljenosti vodoničnih veza između lijeka i OC, u odnosu na jonske veze ostvarenih tokom procesa sorpcije.

Antimikrobno djelovanje uzoraka OC sa vezanim antibiotikom testirano je metodom difuzije na agarnoj ploči i najbolje antibakterijsko djelovanje dobijeno je u odnosu na kulturu *E. Coli*.

LITERATURA

- [1] P. Škundrić, M. Kostić, A. Medović, J. Praskalo, Biološki aktivna vlakna na bazi modifikovanih polisaharida, Glasnik hem. i teh. RS **48** (2008) 93–103.
- [2] B. Rodić-Grabovac, R. Đudić, Dobijanje oksidiranog celuloznog vlakna sa anestezijskim i antimikrobnim djelovanjem, Glasnik hem. i teh. RS **47** (2008) 55–59.
- [3] H.O. Ammar, M. Ghorab, S.A. El-Nahas, R. Kamel, Polymeric Matrix System for Prolonged Delivery of Tramadol Hydrochloride, Part I: Physicochemical Evaluation, AAPS Pharm. Sci. Tech. **10** (2009) 7–20.
- [4] P. Škundrić, A. Medović, M. Kostić, Fibrous systems with programmed biological activity and their application in medical practice, Autex. Res. J. **2** (2002) 78–84.
- [5] B. Rodić-Grabovac, R. Đudić, N. Ilišković, Vezivanje anestetika i antibiotika na karboksimetilcelulozu, Hem. Ind. **61** (2007) 203–207.
- [6] T.E. Nikiforova, V.A. Kozlov, Study of the Effect of Oxidative-Bisulfite Modification of the Cotton Cellulose on Its Ion Exchange Properties, Russ. J. Gen. Chem. **81** (2011) 2136–2141.
- [7] B. Rodić Grabovac, R. Đudić, P. Sailović, The obtaining of materials with antibacterial activity by bonding of cefazoline on modified cellulosic bandage, Contemp. Mater. **V-2** (2014) 222–227.
- [8] A.C. Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop, J. Watts, Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, 4th ed., Pharmaceutical Press, London, 2011, pp. 1061.
- [9] V. Kumar, T. Yang, $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ mediated oxidation of cellulose – Preparation and characterization of bioabsorbable oxidized celluloses in high yields and with different levels of oxidation, Carbohydr. Polym. **48** (2002) 403–412.
- [10] USP (United States Pharmacopeia 23/National Formulary 18), 1995, Oxidized cellulose, p. 318.
- [11] R.L. Whistler, Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. III, Cellulose, Academic Press, New York and London, 1963, pp. 49–51.
- [12] J. H. Ortez, Disc diffusion testing, in: M.B. Coyle (Eds.), Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing, American Society of Microbiology, Washington, 2005, pp. 39–52.
- [13] J. Buchenska, S. Slomkowski, J. Tazbir, E. Sobolewska, Antibacterial poly(ethylene terephthalate) yarn containing cephalosporin type antibiotic, Fibres. Text. East. Eur. **11** (2003) 41–47.
- [14] D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht, Comprehensive Cellulose Chemistry, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, pp. 185–190.
- [15] A.H. Moreno, H.R.N. Salgado, Development and Validation of the Quantitative Analysis of Ceftazidime in Powder for Injection by Infrared Spectroscopy, Phys. Chem. **2** (2012) 6–11.
- [16] M.A. Abounassif *et al.*, Analytical Profiles of Drug Substances, vol 19., Klaus Florey (Ed.), Academic press, San Diego, CA, 1992, pp. 100–106.
- [17] T. Kankkunen, Controlled transdermal drug delivery by iontophoresis and ion-exchange fiber, Academic dissertation, Department of Pharmacy, University of Helsinki, 2002, pp. 31
- [18] D. Cairns, Essentials of Pharmaceutical Chemistry, 4rd ed., Pharmaceutical Press, London, 2012, pp. 22.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE STRUCTURE OF CEFTAZIDIME ON OBTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE CELLULOSIC BANDAGE

Branka B. Rodić Grabovac, Radana M. Đuđić, Pero S. Sailović

University of Banja Luka, Faculty of Technology, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H

(Scientific paper)

Biologically active fibers as drug carriers have improved characteristics in comparison with conventional medical therapies. Cellulosic fibers as hydrophilic and biocompatible, nontoxic and eco-friendly make a good polymer matrix for obtaining biologically active fibers. Current investigations in this area show that the features of these fibers depend on the type of carrier as well as the drug structure. Loading drugs on the fiber carrier is accomplished by ionic bonding between ionized drugs and the groups fixed on the fiber (by ion exchange) or loosely adsorption on the fiber through hydrophobic interactions. These interactions can be achieved between hydrophobic parts of the drug and the fiber carrier or among the hydrophobic drugs bonded on the fiber. Prevailing mechanism of ionized drug bonding on the carrier is ionic, although different hydrophobic interactions can contribute the drug loading to varying degrees. In this paper, oxidized cellulose (OC) with different carboxylic group content is obtained by selective oxidation and used for chemical bonding of antibiotic ceftazidime. In its structure this antibiotic has aminothiazole ring and pyridine ring in the side chains of cephem nucleus. Ceftazidime has two carboxylic groups and also great number of electron donors and acceptors. Due to these groups and structures ceftazidime is able to form multiple chemical bonds, *i.e.*, interactions with oxidized cellulosic bandage. The bonding was performed in antibiotic water solution concentration of $c = 3.4 \times 10^{-3}$ mol/L at room temperature (22 ± 1 °C), while desorption was performed in physiological solution. The amounts of bonded and released antibiotic were determined spectrophotometrically in UV range. Maximum amount of bound drug (0.0243 mmol/g) was obtained during the sorption on the oxidized bandage with 2.276 mmol/g COOH and the maximum amount of released drug was 0.0238 mmol/g. Antimicrobial activity of the samples with bonded ceftazidime was tested *in vitro* against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* i *Escherichia coli* by agar diffusion test. The biggest zone of inhibition was obtained for *E. coli*. The paper studies the influence of ceftazidime chemical structure, pH of solution in which sorption is performed and sorption duration, on the amount of bonded drug. It was established that the drug bonding was achieved by ionic bonds and the hydrogen bonds of the drug functional groups with oxidised cellulose bandage. Also it was found that buffering of the drug solution, in which bonding is performed, can increase the amount of ceftazidime bonded on the fiber.

Keywords: Oxidized cellulose • Ceftazidime • Biologically active materials