УДК 542.91.6:661.185

М.Р. Кухарська, Н.Л. Заярнюк, К.А. Раєвська, С.В. Хом'як, М.Ю. Плотніков, Ю.В. Канюка, О.З. Комаровська-Порохнявець, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СОЛЮБІЛІЗАЦІЯ АМІНОНАФТОХІНОНОВИХ ПОХІДНИХ

© Кухарська М.Р., Заярнюк Н.Л., Раєвська К.А.., Хом'як С.В., Плотніков М.Ю., Канюка Ю.В., Комаровська-Порохнявець О.З., Марінцова Н.Г., Новіков В.П., 2007

Одержано та досліджено нові водорозчинні препарати з використанням функціонально активних полімерів на основі амінопохідних 1,4-нафтохінону, які володіють бактерицидною та фунгіцидною активністю.

Water-soluble preparations on the basis of amino-derivative of 1,4-naphthoquinone solubilized by polymeric surfactant possessing bactericidal and fungicidal activities have been obtained and studied.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Актуальною проблемою сучасної медицини є пошук нових лікарських засобів широкого спектра дії для боротьби з захворюваннями різної природи, стимуляторів росту і розвитку живих організмів. Перспективним напрямком є створення водорозчинних форм, найдоступніших, зручних у застосуванні та економічно вигідних. Застосування функціональних поверхнево активних олігомерів в водорозчинних препаратах нового покоління дає змогу розширити лікарські субстанції, використовувати нерозчинні у воді біологічно активні речовини та створювати солюбілізовані препарати, в яких функціональні поверхнево активні олігомери є носіями активної сполуки. Лікарські форми на основі функціональних поверхнево активних олігомерів дають можливість дозувати надходження біологічно активної сполуки в організм, пролонгувати її дію, оберігати від передчасного руйнування, запобігати виникненню побічних ефектів, надавати необхідну швидкість елімінації і, отже, забезпечити максимальний терапевтичний ефект у разі зменшення токсичності. Зацікавлює створення солюбілізованих препаратів на основі фізіологічно активних нафтохінонів.

Мета. Метою дослідження роботи було одержання нових водяних біологічно активних препаратів пролонгованої дії на основі амінопохідних 1,4-нафтохінону різної будови за участю поверхнево активних олігоелектролітів шляхом створення надмолекулярних міцелоподібних структур, здатних утримувати біологічно активну речовину зі збереженням її активності.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Похідні нафтохінону – це велика група сполук, відомих біологічною та фізіологічною активністю. Значна кількість похідних 1,4-нафтохінону проявляє бактеріостатичну і бактерицидну [2,3], фунгістатичну [4] активність, а також можна використовувати як фунгіцидів та інсектицидів [6,7]. Було виявлено похідні 1,4-нафтохінону, які виявляють противірусну, протитуберкульозну [8,9], антибіотичну [10,11] та антималярійну [12] дію, можуть також застосовуватись як ефективні засоби проти респіраторних захворювань [13]. Широкий спектр біологічної активності проявляють амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону. Відомо, що вони проявляють високу бактерицидну [14], фунгіцидну [15], протипухлинну [13], антисудомну [16] дію. Деякі амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону проявляють антигіпоксичну, редуктазну, антиангінальну та протиішемічну активність і можуть застосовуватись у медицині [17,1].

Створення зручних лікарських форм на основі цих біологічно активних сполук є необхідним для широкого використання їх у медичній галузі. Перспективність одержання солюбілізованих препаратів біологічно активних сполук за участю функціональних поверхнево активних олігомерів відома з попередніх досліджень [5].

Проведення експерименту. Для дослідження були обрані амінопохідні 1,4-нафтохінону, як широко відомі бактерицидною та фунгіцидною властивостями, так і синтезовані на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету

“Львівська політехніка” останнім часом. Було проведено попередній скринінг за фізико-хімічними та мікробіологічними показниками. Були відібрані біологічно активні речовини (БАР), нерозчинні та погано розчинні у воді, які можуть бути солюбілізовані обраним способом.

Як солюбілізуючі агенти були використані синтезовані на кафедрі органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка” лінійні олігомери, а також прищеплені катіон-активні та аніон-активні кополімери, які мають значну поверхневу активність такого мономерного складу: вінілацетат (ВА), бутилакрилат (БАК), малеїновий ангідрид (МАНГ), 2-трет-бутилперокси-2-метил-5-гексен-3-ін (ВЕП), акрилова кислота (АК), диметиламіноетилметакрилат (ДМАЕМ), N-вінілпіролідон (NВП).

Умови проведення солюбілізації були обрані так, щоб отриманий препарат зберігав фізіологічні властивості БАР, і була б можливість їх підтвердження результатами мікробіологічних досліджень. Підтримувалось відповідне pH середовища. Олігомер розчиняли у водному розчині зі значенням pH в межах 5,5–7,5. Після проведення попередніх досліджень розчинності олігомеру та похідних 1,4-нафтохінону для розчинення останніх обрали етилацетат (ЕТА).

Працювали з розчинами полімерів в концентрації 5%, а також з насиченими розчинами похідних нафтохінону в концентраціях 1,5–2,2%. Дані про проведення експерименту наведені в табл. 1.

Таблиця1

Солюбілізація амінонафтохінонових похідних полімерними носіями.

Полімер 5% / Нафтохінон	Лінійні полімери		Прищеплені полімери		
	ВА-ВЕП-МАНГ	NВП-ВА-МАНГ	АК-NВП-ВЕП-2,5%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ)	АК-NВП-ВЕП 1%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ)	2,5%(ВА-ВЕП-МАНГ)-NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ
2-аніліно-3-тіо-1,4-нафтохінон	+	+	+	+	-
2-толуїдино-1,4-нафтохінон-3-тіооцтова кислота	+	+	±	+	+
2-аміно-3-хлор-1,4-нафтохінон	±	+	+	+	±
2-(бензотіазол-2-іл-сульфаніл)-3-гідроксі-[1,4]-нафтохінон	+	+	+	+	-
3-тіо-2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксіфеніл)-1,4-нафтохінон	-	-	-	-	+
2-морфоліно-1,4-нафтохінон-3-сульфокислота	-	+	+	+	+
3-морфоліно-2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксіфеніл)-1,4-нафтохінон	-	-	-	-	+
2-[3,5-дитретбутил-4-окси-2,5-циклогександієніліден]-нафто[2,3-d][1,3]-дитіол-4,9-діон	-	-	-	±	+
2-аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінон	+	+	+	+	+
2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтрхінон	+	+	+	+	+

- солюбілізація не відбулась;

± відбувся незначний перехід БАР у солюбілізат;

+ солюбілізація відбулась;

Солюбілізація відбувалась при кімнатній температурі та постійному перемішуванні протягом 1 год, число обертів підтримувалось з точністю до ±5об/хв. Співвідношення компонентів процесу

солюбілізації – 1:1(5мл розчину БАР і 5мл розчину полімеру). Розділення водної та органічної фази здійснювали відстоюванням.

З метою підтвердження наявності БАР у ядрі полімерної глобули були проведені фізико-хімічні дослідження: вимірювання поверхневого натягу, зняття УФ- та ІЧ-спектрів; проведено кількісне визначення БАР у солюбілізатах.

УФ-дослідження солюбілізатів проводили на приладі SPECORD M-40 при довжинах хвиль 280–340 нм для УФ області та 430–450 нм для видимої області. Результати УФ-спектроскопії дають можливість стверджувати про наявність біологічно активної сполуки в ядрі полімерної глобули, що показано на рис. 1 і 2.

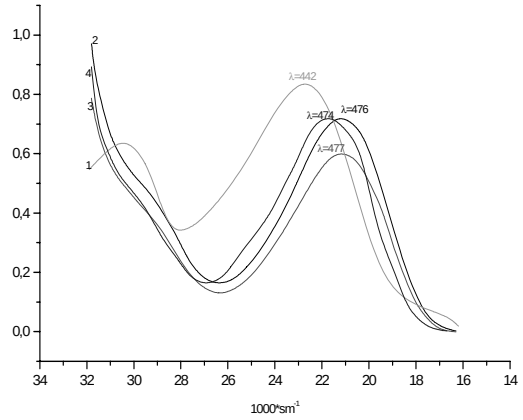

Рис. 1. Результати УФ-спектроскопії 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону: 1- розчин 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону в етилацетаті(пік поглинання при 442нм); 2- солюбілізат 2-аспарагіно-3-хлор-1, 4-нафтохінону і полімеру 2,5% (ВА-ВЕП-БАК-МАНГ- Cu^{2+})-АК-NВП-ВЕП (пік поглинання при 476нм); 3- солюбілізат 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону і полімеру 1%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ- Cu^{2+})- АК-NВП-ВЕП (пік поглинання при 477нм); 4- солюбілізат 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону і полімеру NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ-2,5% (ВА-ВЕП-МАНГ- Cu^{2+})(пік поглинання при 474нм)

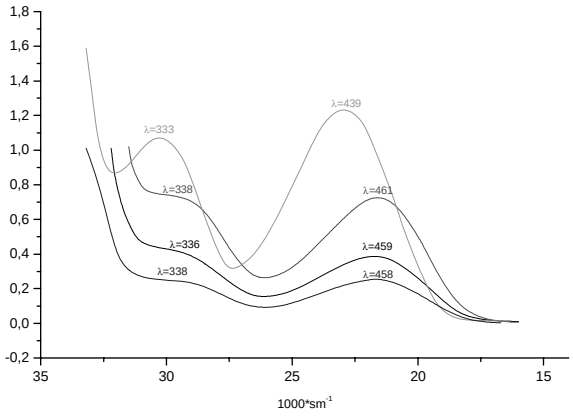

Рис. 2. Результати УФ- спектроскопії 2-аміно-3-хлор-1,4-нафтохінону: 1- розчин АХНХ в етилацетаті (піки поглинання при 333 і 439 нм); 2- солюбілізат АХНХ і полімеру 1%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ- Cu^{2+})-АК-NВП-ВЕП(піки поглинання при 338 і 461нм); 3- солюбілізат АХНХ і полімеру 2,5%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ- Cu^{2+})- АК-NВП-ВЕП(піки поглинання при 336 і 459нм); 4- солюбілізат АХНХ і полімеру 2,5% (ВА-ВЕП-БАК-МАНГ- Cu^{2+})- NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ (піки поглинання при 338 і 458нм)

У досліджуваних солюбілізатах сила утримування є значно слабша від енергії ковалентних зв'язків, але достатня для утримування похідних 1,4-нафтохінонів у гідрофобному ядрі полімерної глобули. За даними УФ-спектроскопії немає зсуву піків поглинання, які характерні для комплексів, утворених полімером і БАР. Наявність зсуву поглинання у довгохвильову область для деяких солюбілізатів свідчить про утворення амонійних солей нафтохінонів.

Вимірювання поверхневого натягу водних розчинів вихідних полімерів та солюбілізатів для різних вихідних концентрацій проводили методом Ребіндера, який ґрунтується на вимірюванні максимального тиску в бульбашці на приладі ППНЛ-1. Вимірювання поверхневого натягу дали можливість відзначити зниження поверхневого натягу полімерного розчину у зв'язку зі зміною гідрофільно-ліпофільного балансу розчину, що пов'язане з присутністю БАР, що показано на рис. 3.

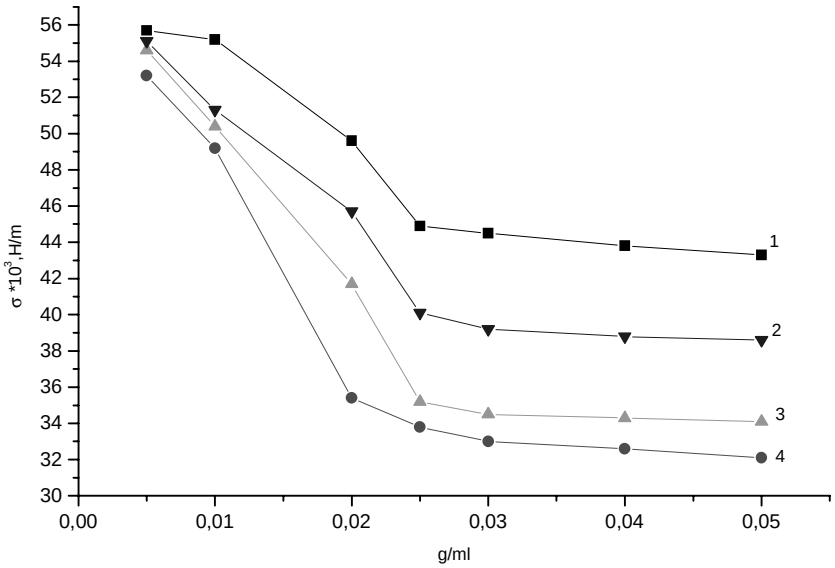

Рис. 3. Ізотерма поверхневого натягу водних розчинів солюбілізатів для різних вихідних концентрацій полімеру і нафтохінону у водному розчині: 1 – крива поверхневого натягу кополімеру 2,5%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ-Cu^{2+} (2:3:2:5))- АК-NВП-ВЕП (7,5:2:0,5); 2 – крива поверхневого натягу солюбілізату 2-аніліно-3-тіо-1,4-нафтохінону і даного кополімеру; 3 – крива поверхневого натягу солюбілізату 2-аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону і даного кополімеру; 4- крива поверхневого натягу солюбілізату 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону і даного кополімеру

Концентрацію БАР у солюбілізаті визначали двома незалежними методами, з метою порівняння отриманих результатів. Перший метод – спектрофотометричний, дає можливість визначити залишкову концентрацію в вихідному розчині похідних 1,4-нафтохінону після проведення солюбілізації. Другий метод підбирали індивідуально для кожної речовини залежно від її хімічних властивостей.

Так, кількість 2-аміно-3-хлор-1,4-нафтохінону у солюбілізаті визначали за допомогою калібрувальної кривої даних УФ-спектроскопії етилацетатного розчину нафтохінону і методом нітритометричного титрування аміногрупи. Кількісне входження АХНХ в солюбілізат з полімером NВП-ВА-МАНГ становить 0,02%, тобто його концентрація 0,000242г/мл.

Кількість 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону у солюбілізатах з різними кополімерами визначали за методом УФ-спектроскопії з побудовою калібрувальної кривої та мікрометодом визначення галогенів в органічних сполуках (колбовим методом Шенігера).

На основі результатів кількісного визначення входження БАР у солюбілізат двома зустрічними методами ми отримали однакові результати з урахуванням похибки кожного з методів.

Визначення бактерицидної та фунгіцидної активностей одержаних препаратів проводили методом лунок і методом серійних розбавлень [18]. Тестовими культурами використовували такі мікроорганізми: бактерії *Staphylococcus aureus*, *Bacillus mesentericus*, *Mycobacterium luteum*, *Escherichia coli*, дріжджі *Candida tenuis*, цвільовий гриб *Aspergillus niger*.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що використані у роботі функціональні поверхнево активні олігомери (ФПАО) є біологічно сумісні. Тому лікарські препарати на їх основі можна використовувати для внутрішнього застосування. Досліджені БАР виявляють широкий спектр біологічної дії, яка зберігається в солюбілізованих препаратах. Частина одержаних результатів наведена у табл. 2 і 3.

Таблиця 2

Чутливість мікроорганізмів до 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону

Код	Концентрація, мкг/мл	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм					
		E.coli	St.aureus	B.mesentericus	Myc.luteum	C.tenuis	A.niger
R-ХНХ в ЕА	10000	15	29	31	30	35	15 (35)
R-ХНХ в ЕА	3400	14	25	28	23	35	14 (35)
$П_2$ +R-ХНХ	3400	0	13	12	12	0	(24)
R-ХНХ в ЕА	1200	12	23	21	16	29	(24)
$П_3$+R-ХНХ	1200	0	20	11	0	20	(25)
$П_{12}$+ R-ХНХ	1200	20	16	17	15	21	(22)

R-ХНХ: 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінон
$П_2$: АК-NВП-ВЕП-2,5%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ-Cu^{+2})
$П_3$: АК-NВП-ВЕП-1%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ-Cu^{+2})
$П_{12}$: NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ-2%(ВА-ВЕП-МАНГ-Cu^{+2})
- цидна дія
(-) статична дія

Таблиця 3

Чутливість мікроорганізмів до 2-толуїдино-1,4-нафтохінон-3-тіооцтової кислоти

Код	Концентрація, мкг/мл	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм					
		E.coli	St.aureus	B.mesentericus	Myc.luteum	C.tenuis	A.niger
R-ХНХ в ЕА	10000	0	18	19	22	19	11 (30)
R-ХНХ в ЕА	5000	0	18	16	20	16	10 (23)
$П_{10}$+ R-ХНХ	4100	0	0	0	0	0	(9)
R-ХНХ в ЕА	150	0	10	12	14	14	(19)
$П_2$ +R-ХНХ	100	11	0	0	10	0	0
$П_3$+R-ХНХ	120	11	9	0	0	Стимулює ріст	(9)
$П_{12}$+ R-ХНХ	101	10	12	12	13	10	(9)

R-ХНХ: 2-толуїдино-1,4-нафтохінон-3-тіооцтова кислота
$П_2$: АК-NВП-ВЕП-2,5%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ-Cu^{+2})
$П_3$: АК-NВП-ВЕП-1%(ВА-ВЕП-БАК-МАНГ-Cu^{+2})
$П_{10}$: NВП-ВА-МАНГ
$П_{12}$: NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ-2%(ВА-ВЕП-МАНГ-Cu^{+2})
(-) статична дія

Методом серійних розбавлень визначали мінімальну бактерицидну та бактеріостатичну концентрації для розчину полімеру 2,5%(ВА-ВЕП-МАНГ-Cu^{+2})–NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ (катіонактивного гребенеподібного) і його солюбілізату з 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохіноном. Результати наведені у табл. 4, 5.

Таблиця 4

Визначення мінімальної бактерицидної концентрації полімеру $П_{12}$: 2,5%(ВА-ВЕП-МАНГ-Cu^{+2})–NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ

Концентрація мкг/мл	2500	1250	625	312,5	156,3	78,1	39,1	19,5	9,8	4,9	0
E.coli	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
St.aureus	-	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+
B.mesentericus	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	+
Myc.luteum	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

+ наявний ріст мікроорганізму;
- немає росту;
± незначний ріст.

До таблиці 4

Мінімальні бактерицидні (МБцК) та бактеріостатичні концентрації (МБсК)

Мікроорганізм		
Бактерії:	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл
E.coli	2500	2500
St.aureus	2500	78,1
B.mesentericus	-	78,1
Myc.luteum	625	625

Таблиця 5

Визначення мінімальної бактерицидної концентрації солюбілізату 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохінону+2,5% (ВА-ВЕП-МАНГ-Cu^{+2})–NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ

Концентрація, мкг/мл	120	60	30	15	7,5	3,75	1,9	0,95	0,48	0,24	0
E. coli	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+
St. aureus	-	-	-	±	±	±	+	+	+	+	+
B.mesentericus	-	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+
Myc.luteum	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+

+ наявний ріст мікроорганізму;
- немає росту;
± незначний ріст.

До таблиці 5

Мінімальні бактерицидні (МБцК) та бактеріостатичні концентрації (МБсК)

Мікроорганізм		
Бактерії:	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл
E.coli	30	15
St.aureus	30	3,75
B.mesentericus	120	15
Myc.luteum	15	7,5

У деяких випадках спостерігається синергізм дії компонентів солюбілізату.

Так, за високих концентрацій катіон-активного полімеру 2,5%(ВА-ВЕП-МАНГ-Cu^{+2})–NВП-ВЕП-БАК-ДМАЕМ в солюбілізаті з 2-аспарагіно-3-хлор-1,4-нафтохіноном з'являється дія на *Myc.luteum*; при концентрації 2-аміно-3-хлор-1,4-нафтохінону в солюбілізаті з олігомером NВП-ВА-МАНГ всього 0,000242г/мл мікробіологічний аналіз активності отриманих водяних препаратів показав наявність бактерицидної та фунгіцидної активності на культури бактерій *Staphylococcus aureus, Escherichia coli,* дріжджі *Candida tenuis*.

Висновки. 1. Одержано водні фізіологічно-активні препарати погано розчинних у воді амінонафтохінонових похідних методом солюбілізації з використанням лінійних та гребенеподібних фізіологічно-активних полімерів.

2. Створення солюбілізованого препарату можливе для кожної з досліджуваних біологічно активних сполук в ряді нафтохінонів, але потребує цільового підбору поверхнево активних функціональних олігомерів.

3. Перехід біологічно активної сполуки в водяну фазу, що містить міцелоподібні структури, утворювані функціональним поверхнево активним олігомером, підтвердили фізико-хімічними дослідженнями.

4. Вперше досліджено антимікробну та фунгіцидну активності водяних препаратів нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону.

5. Мікробіологічні дослідження отриманих водяних препаратів свідчать про збереження ними фізіологічної активності, а в деяких випадках про її зростання, очевидно, внаслідок синергізму дії функціонального поверхнево-активного олігомеру та біологічно активної речовини.

1. Пат. Рос. Федер. 2032661. Дикалевая соль N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую редуктазную, антиангинальную и противишемическую активность. Картофлицкая А.П., Колесников В.Т., Сернов Л.Н., Митрохин Н.М., Розанов Ю.В., Диогенова Н.С., Гладун Н.Р., Марковский Л.Н. С007 С 211/59, Ф61К 31/135.-1995. 2. Miyaki K., Ikeda N. Antibakteriae properties of 2- and 2,3-disubstituted 1,4-naphthoguinones (III) dimorphism of 2,3-(phenilthio)-1,4-naphthoguinone and infrared spectra of properties against Mycobacterium tuberculosis var. hominis. S. Pharm. Soc. Iapan. – 1953. – V.73. – P. 961–963. 3. Haychi S., Kumamoto. Pharm. Bull. – 1954. – V.1. – 93 p. 4. Литвиненко Л.Н. Защита нефтепродуктов от действия микроорга-низмов. – М.: Химия. –1977. – 93. – 143 с. 5. Л.И. Валуев, Т.А. Валуева, И.Л. Валуев, Н.А. Платэ. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // Успехи биологической химии. 2003 – т. 43 – с. 307 – 328 3. 6. Colwell C.A., McCall M. Mechanism of bacterial and fungus growth inhibition by 2-methyl-1,4-naphthoguinone. J. Bact. – 1946. – V.51. – P. 659–670. 7. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Справочник по пестицыдам .М.:"Химия ", 1985. – 255 с. 8. Deriu I.,Benesch H. Thiourea derivs. with potential tuberculostatic activity. Bull. Soc. Chim. Biol. – 1962. – V.44. – N1. – P. 91–96. 9. Deriu I., Cracea M. Отношение между строением и антитуберкульозным действием некоторых производных α- нафтохинона. VI Нафтохинонимины. Журн. общ. химии. – 1963. – V.33. – N 4-6. – P. 1127–1130. 10. Vechio G.D., Napoli A., Biondi E. Antibiotic activity in vitro of α-naphthoquinone on Salmonella. Chem. Abst. – 1950. – V.44. – N5. – P.2072. 11. Kowalik R. The antibiotic activity of 2-substituted 1. 4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates. Prace Glowwn. Inst. chem. przemysl. – 1951. – V.2 – P. 51–59. 12. Fieser L.F., Berliner E., Bondhus F.J. and coll. J. Am. Chem. Soc. – 1948. – V. 70 –N10. – P. 3151–3155. 13. Ragazze E., De Biasi M., Pandolfo L., Chinellato A., Caparrotta L. In vitro effects of naphthoquinones isolated from Drosera species. Chem. Abst. – 1993. – V.119. – P. 58. 14. Колесников В.Т. Синтез, строение и некоторые свойства потенциальных противоопухолевых веществ в ряду 2,3-производных нафтохинона-1,4 и фталазинонов. – Дис. канд.хим. наук. – Львов. –1968. – 169 с. 15. А.С.N1774617 (СССР). Производные 3-хлор-1,4-нафтохинона, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами А.П. Картофлицкая , В.Т. Колесников, В.Н. Солонин, Л.А. Кучеренко, А.А. Гузова, В.М. Шелевий, М.К. Хмелюк, В.Л.Беляев. – 1983. 16. Пат на корисну модель №19337.Застосування калієвої солі N-

(1,4 –діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-ил) аланіну як сполуки,що проявляє протисудомну дію. – 2006. 17. А.С. N1690339. N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил-2-)-2-D,L-аспарагиновая кислота, проявляющая кардиостимулирующие свойства Картофлицкая А.П., Колесников В.Т., Зыбин В.С., Митрохин Н.М., Буров Ю.В., Диогенова Н.С., Гузова А.А.-1990. 18. Практикум по микробиологии / Под ред. И.С.Егорова. – М.: Изд. Моск. Ун-та, 1986.

УДК 542.91.6:661.185

Р.О. Петріна, Н.Л. Заярнюк, О.С. Абушик,
О.З. Комаровська-Порохнявець, С.С. Коліда
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СТВОРЕННЯ НОВИХ ВОДНИХ ФОРМ ЛЕВОМІЦЕТИНУ

© Петріна Р.О., Заярнюк Н.Л., Абушик О.С., Комаровська-Порохнявець О.З., Коліда С.С., 2007

Одержано нові водні форми левоміцетину із збереженням його антимікробних властивостей методом солюбілізації з використанням інтеролігоелектролітних комплексів на основі функціональних поверхнево активних олігомерів як солюбілізуючих агентів.

New water-soluble preparations on the basis levomicetiny possessing bactericidal activities solubilized by polyelectrolytic complex of polymeric surfactant have been obtained.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Практична медицина гостро потребує високоефективні водорозчинні лікарські засоби, що мають широкий діапазон застосування, надають можливість транспортування лікарської речовини до органа-мішені, забезпечують максимальний терапевтичний ефект, полегшують елімінацію. Найбільшу цікавість становить створення водорозчинних лікарських форм з контрольованою подачею фізіологічно активних речовин в організм людини – препарати пролонгованої дії. Останнім часом особливого розвитку набули лікарські засоби з використанням водорозчинних функціональних олігомерів.

Мета. Метою роботи є отримання водних препаратів погано розчинної у воді лікарської сполуки – левоміцетину із збереженням її антимікробної активності за участю нових полімерних носіїв – поверхнево активних міцелоутворюючих інтеролігоелектролітних комплексів.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Перспективність одержання солюбілізованих препаратів біологічно активних сполук за участю функціональних поверхнево активних олігомерів відома з попередніх досліджень. Під час розробки полімерних лікарських препаратів використовують різні методи: насичення полімерного матеріалу лікарськими речовинами на основі сорбційних процесів, ковалентне зв'язування біологічно активної речовини (БАР) з полімерною основою, використання комплексу полімеру з лікарською основою високомолекулярної природи (подвійний комплекс), використання інтерполіелектролітних комплексів з низькомолекулярним посередником – лікарська речовина (потрійний комплекс).

При цьому хімічний зв'язок БАР з полімерними носієм може бути стійким під час функціонування біологічно активного полімеру (такі полімери часто називають системами із іммобілізованим, тобто "нерухливим" БАР), але може і руйнуватися з певною швидкістю. В останньому випадку швидкість такого поступового (пролонгованого) виділення може регулюватися будовою полімеру або конструкцією біологічно активної системи, що дає змогу назвати це явище контрольованим виділенням (controlled release), а самі біологічно активні об'єкти – відповідно полімерами або системами з контрольованим виділенням БАР.

Інтерполіелектролітні комплекси (ІПЕК) є особливим класом полімерних речовин, що утворюються внаслідок сполучення протилежно заряджених поліелектролітів (між парами сильних, парами слабких поліелектролітів, змішаними парами). Вони утворюються внаслідок кооперативних