

чинних лікарських засобів парентеральним шляхом. За допомогою фізико-хімічних методів підтверджено наявність левоміцетину в полімерній глобулі. Проведено мікробіологічні дослідження на таких культурах бактерій: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus mesentericus*, *Mycobacterium luteum*, і вони свідчать про створення фізіологічно активного полімерного препарату на основі інтеролігоелектролітного комплексу введенням в нього лікарської речовини – левоміцетину. Це показує доцільність подальших досліджень у цьому напрямку.

1. Кабанов В.А., Зезин А.Б. Водорастворимые нестехиометричные полиэлектролитные комплексы – новый класс синтетических полиэлектролитов // *Итоги науки и техники*, – 1984. – Сер. "Органическая химия", – Т. 5. – С. 131–189. 2. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. – 1200 с. 3. Кильдеева Н.Р., Бабак В.Г., Вихорева Г.А. и др. Новый подход к созданию материалов с контролируемым выделением лекарственного вещества // *Вестн. МГУ. Сер.2. "Химия"*. – 2000. – Т.41, №6. – С. 423–425. 4. Гаркушина Ю.Ю., Ежова Н.М., Тоцевикова А.Ю., Писарев О.А., Особенности взаимодействия эритромицина с сетчатыми полиэлектролитами различной структуры // *Структура и динамика молекулярных систем*. – 2003. – Вып.Х, Ч. 2. – С. 202–204.

УДК 542.91.952.6:661.185

М.І. Турок, Р.О. Петріна, К.А. Раєвська, Н.Я. Монька

Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ВОДОРОЗЧИННІ ПРЕПАРАТИ САНГВІНАРИНУ НА ОСНОВІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ ПОЛІМЕРІВ

© Турок М.І., Петріна Р.О., Раєвська К.А., Монька Н.Я., 2007

Створено водорозчинну форму природного алкалоїду сангвінаріну за допомогою солюбілізації у водних розчинах нових гребенеподібних фторвмісних функціонально активних міцелотворюючих олігомерів і збережено антимікробні і протипухлинні властивості сангвінаріну у водорозчинному стані. Розроблено новий метод солюбілізації.

Obtained and studied water-soluble form of the natural alkaloid sanhvinaryn by solubilisation in water solution new comb-like fluor-containing function active oligomers and conservations antimicrobous and anticancerous characteristic sanhvinaryn in water-soluble figure. The new method solubilisation is designed.

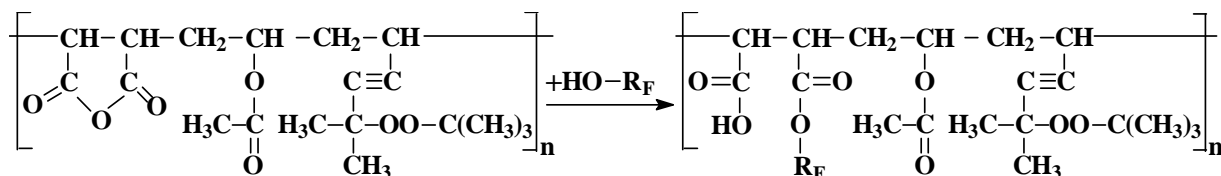
Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Створення нових ефективних протиракових препаратів, в основі яких є природні алкалоїди, на сьогодні є надзвичайно актуальним. Сучасна медицина потребує високоефективних лікарських засобів, насамперед для лікування серцево-судинних та онкологічних захворювань. Незважаючи на бурхливий розвиток хімії та зростання кількості нових синтетичних препаратів, речовини природного походження продовжують займати значне місце в арсеналі лікувальних засобів.

Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Внаслідок досліджень цитостатичної дії 50 видів лікарських рослин, що використовуються при онкологічних захворюваннях лімфобластогенних клітин людини, було виділено дію спиртово-водяної настоянки чистотілу і витяжки з свіжої рослини, які повністю припиняли ріст ракових клітин в концентраціях 50 і 200 мкг на кг маси піддослідних тварин [1]. Показано, що алкалоїд чистотілу сангвінарін, як і Україн здатен індукувати клітинний апоптоз, а зі збільшенням їх концентрацій і некроз ракових клітин [2]. Створені препарати сангвінаріну існують у вигляді спиртових розчинів, мазей, лініментів, пластинок, таблеток [3]. Істотним недоліком сангвінаріну є нерозчинність у воді. Але завдяки перспективним технологіям і використанню міцелотворюючих функціонально активних олігомерів вдасться перевести

у водорозчинний стан нерозчинні у воді біологічно активні речовини [4]. Створення нових лікарських препаратів на полімерній основі – один з найперспективніших напрямків сучасної фармацевтичної хімії.

Мета. Метою роботи було одержання водорозчинної форми сангвінаріну зі збереженням антимікробних та протипухлинних властивостей.

Проведення експерименту. Для створення водорозчинної форми сангвінаріну було вибрано нові гребенеподібні полімери на основі МАНГ–ВА–ВЕП, модифіковані фторованими спиртами різної довжини ланцюга по малеїновому ангідриду[†].



де R_F модифікатор:

- 1 – HOCH₂(CF₂)₆H у мольному співвідношенні МАНГ :модифікатор 1:0,5
- 2 – HOCH₂(CF₂)₆H у мольному співвідношенні МАНГ :модифікатор 1:2
- 3 – HOCH₂(CF₂)₈H у мольному співвідношенні МАНГ :модифікатор 1:0,5
- 4 – HOCH₂(CF₂)₁₂H у мольному співвідношенні МАНГ :модифікатор 1:0,5

Досліджено вибрані зразки полімерів, а саме: встановлено розчинність, виміряно поверхневий натяг та розмір частинок. Ці полімери мають різну розчинність, яка залежить від довжини ланцюга модифікатора, але все-таки є водорозчинними. Крім того розчинні в деяких органічних розчинниках.

Ізотерми поверхневого натягу фторвмісних гребенеподібних полімерів (рис.1) мають спадний характер, що свідчить про високу поверхневу активність. Полімери у розчині утворюють колоїдні частинки, розмір яких залежить від концентрації полімеру і від структури самого ланцюга. Чим більша концентрація полімеру, тим, очевидно, щільніше упаковані частинки. Для полімеру з найдовшим ланцюгом модифікатора характерна інша картина. Максимальний розмір частинок спостерігається при концентрації 0,00125 г/мл, а далі частинки знову зменшуються (рис. 2).

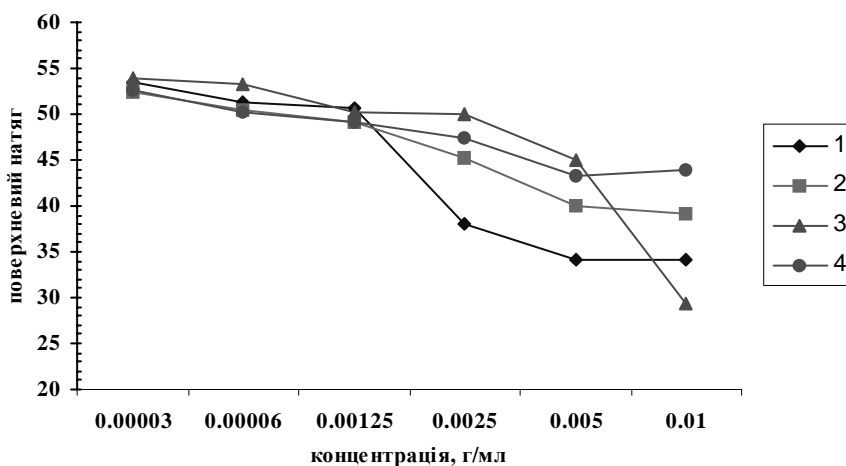


Рис. 1. Ізотерми поверхневого натягу фторвмісних гребенеподібних полімерів:
1 – ВА–ВЕП– МАНГ₂; 2 – ВА–ВЕП– МАНГ₁; 3 – ВА–ВЕП– МАНГ₃; 4 – ВА–ВЕП– МАНГ₄

[†] Синтез нових гребенеподібних полімерів здійснювали на кафедрі органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка” під керівництвом доц., канд. хім. наук О. Заїченка

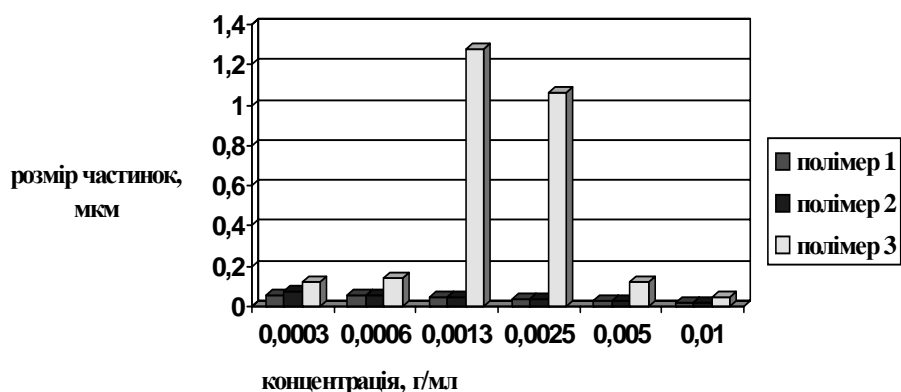


Рис. 2. Залежність розміру міцел фторвмісних полімерів від концентрації полімеру у розчині: полімер 1 – ВА–ВЕП– МАНГ1; 2 – ВА–ВЕП– МАНГ2; 3 – ВА–ВЕП– МАНГ4

Для цих зразків полімерів розроблено новий метод солюбілізації – метод "спільного розчинника". Метод полягає в одночасному розчиненні сангвінарину і полімеру в спільному органічному розчиннику, який добре випаровується. Далі заміняють розчинник на воду. Досліджено здатність солюбілізувати сангвінарин розгалуженими полімерами з різною довжиною модифікатора і при різних концентраціях. Концентрація полімерів змінювалась в межах 0,0025 до 0,01 г/мл. Концентрація сангвінарину змінювалась від 0,0002 до 0,001 г/мл.

Отже, отримано серію препаратів, солюбілізованих полімерним носієм. Здійснено їхні фізико-хімічні дослідження (вимірювання поверхневого натягу і розміру частинок, УФ-спектроскопія), які доводять наявність лікарського препарату в ядрі полімерної глобули.

Одержані УФ- спектри (рис.3) показують максимуми поглинання при довжині хвилі 265 нм, саме при цій довжині хвилі поглинає світло сангвінарин. Поверхневий натяг знижується (рис.4) із збільшенням кількості сангвінарину в частинках; момент адсорбційної рівноваги настає із досягненням сталості значень поверхневого натягу. На кривій залежності поверхневого натягу від кількості доданого сангвінарину за точкою перегину визначаємо кількість сангвінарину, що відповідає повній насиченості полімерних частинок у водяній фазі.

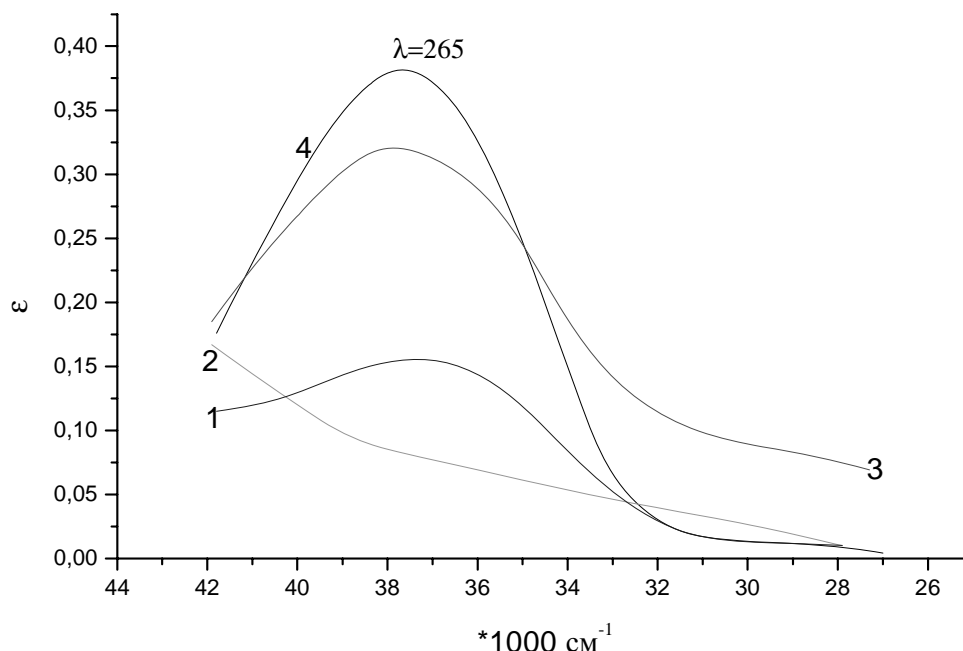


Рис. 3. Спектри поглинання сангвінарину після процесу солюбілізації фторованим полімером складу ВА – ВЕП – МАНГ модифікованого $\text{НОСН}_2(\text{CF}_2)_6\text{Н}$ у мольному співвідношенні МАНГ: модифікатор 1:2: 1 – препарат №1(концентрація сангвінарину $1,5 \cdot 10^{-5}$), 2 – розчин полімеру 0,01г/мл, 3 – препарат №2(концентрація сангвінарину $2 \cdot 10^{-5}$), 4 – препарат №3(концентрація сангвінарину $2,5 \cdot 10^{-5}$) (розбавлення $1 \cdot 10^{-2}$)

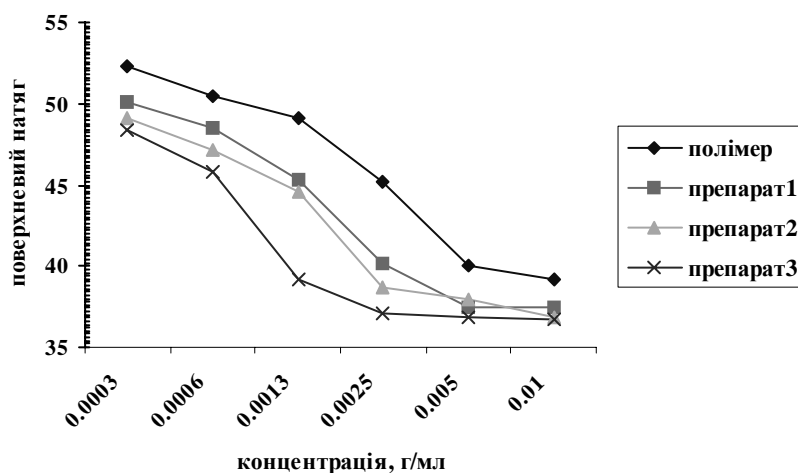


Рис. 4. Ізотерми поверхневого натягу полімеру ВА–ВЕП– МАНГ2 і препаратів на його основі

Вимірявши розмір частинок солюбілізатів (рис. 5), відмічено істотне їх збільшення порівняно з розмірами частинок вихідних полімерів. Збільшення колоїдних структур в розмірі свідчить про входження сангвінарину в ядро полімерної глобули.

Проведений мікробіологічний аналіз на бактерицидну та фунгіцидну активність одержаних препаратів дав позитивний результат. Дуже активний препарат стосовно *S.tenuis*. Мінімальна фунгіцидна концентрація 10,17 мкг/мл. *St. aureus* гине при концентрації 20,32 мкг/мл. Дослідження цитостатичної активності проводили на клітинах лінії А549 аденокарциноми легень людини, які отримані з колекції клітинних культур Інституту цитології РАН (Санкт-Петербург, Російська Федерація) з метою перевірки збереження протиракової активності водорозчинного сангвінарину*. Досліджувана речовина – сангвінарин розчинений у розчині полімеру (полімер ВА – ВЕП – МАНГ , модифікований $\text{HOCH}_2(\text{CF}_2)_{12}\text{H}$ у мольному співвідношенні МАНГ :модифікатор 1:0,5, при концентрації 0,0025 г/мл) в різних концентраціях сангвінарину – 0,1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл.

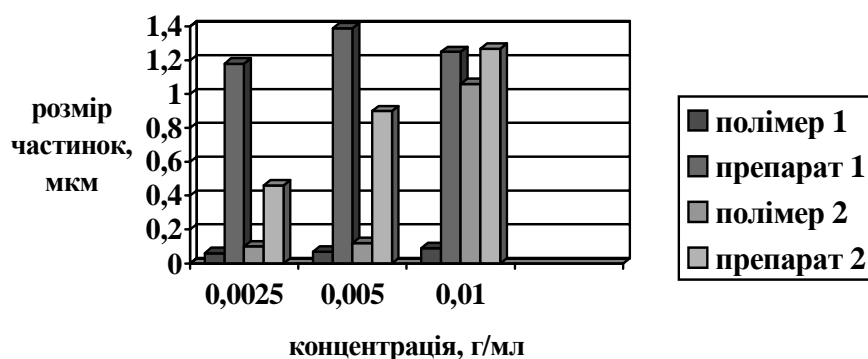


Рис. 5. Розмір частинок: полімер 1 – ВА–ВЕП– МАНГ2*; препарат 1 – концентрація сангвінарину $4 \cdot 10^{-3}$ г/мл, $8 \cdot 10^{-3}$ г/мл, $4,2 \cdot 10^{-3}$ г/мл; полімер 2 – ВА–ВЕП– МАНГ4*; препарат 2 – концентрація сангвінарину $2 \cdot 10^{-5}$ г/мл, $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл, $4,3 \cdot 10^{-3}$ г/мл

Незважаючи на розкид результатів, цитологічні дослідження підтвердили збереження цитостатичної активності сангвінарину, солюбілізованого полімером, і показали, що на другу добу

* Біохімічні та цитологічні дослідження проводили в Інституті біології клітини під керівництвом проф., д-ра біол. наук Р. Стойка

спостережень кількість ракових клітин, оброблених нашим препаратом, становила 57%, тобто 43% ракових клітин загинуло (рис. 6).

Висновки. Отже, розгалужені полімери мають кращу солубілізуючу здатність, ніж лінійні. Розгалужені полімери при малих концентраціях краще солубілізують сангвінарин, ніж при великих, що дає можливість зекономити полімерний носій. Розроблений новий метод солубілізації – метод “спільного розчинника”, дозволяє одержати більшу кількість водорозчинного сангвінарину.

Підтверджено наявність сангвінарину у полімерній глобулі фізико-хімічними методами аналізу та створено нові водорозчинні препарати сангвінарину на основі поверхнево-активних полімерів, які забезпечують цілеспрямовану доставку та контрольоване вивільнення водонерозчинної субстанції перентеральним шляхом.

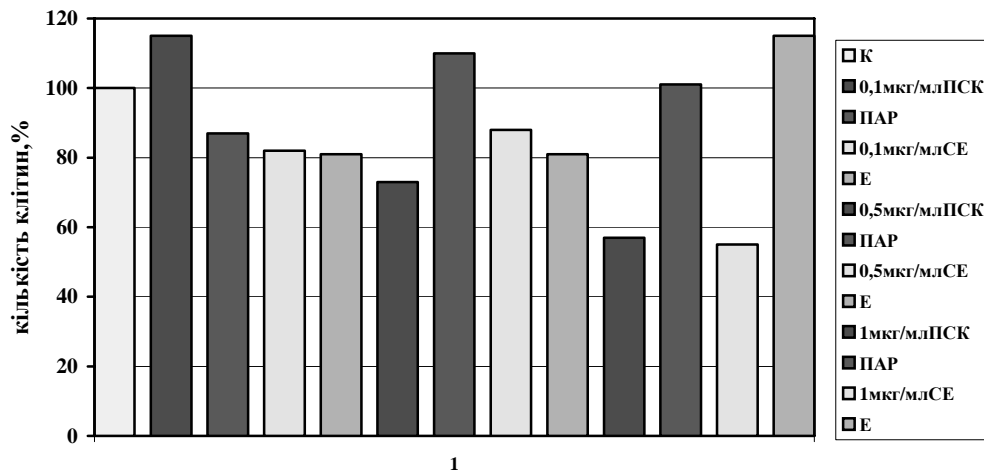


Рис. 6. Результати цитологічних досліджень:
 А549 клітини, інкубовані протягом 48 год. К – контроль;
 ПСК – полімер-сангвінариновий комплекс;
 СЕ – сангвінарин в етанолі; ПАР – полімер; Е – етанол

1. Солодовніченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Навч. посібник. – 2-е вид. – Харків: НФАУ; НТК-Книга, 2003. – 408с. 2. Belyaeva, E. Leontieva, A. Sharkov, T. Mozhenok, M. Faddejeva. Sensitivity of lysosomal enzymes to the plant alkaloid sanguinarine comparison with other SH-specific agents // *Cell Biol. Internat.* – 2003. – Vol. 27. – P. 887 – 895. 3. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Федя І.О. Чистотел большой // *Аналитический обзор №6.* – 2006. – с. 79 – 83. 4. Н.Р. Кильдеева, В.Г. Бабак, Г.А. Вихорева и др. Новый подход к созданию материалов с контролируемым выделением лекарственного вещества // *Вестн. МГУ. Сер.2. "Химия".* – 2000. – Т.41, №6. – С. 423–425.