

ӘӨЖ 661.12

**ІСІККЕ ЖӘНЕ ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫ
ТАСЫМАЛДАУҒА АРНАЛҒАН ПОЛИМЕРЛІ НАНОЖҮЙЕЛЕР**

Ахмерова Еркежан, Толеген Гульден

Tomsen04@mail.ru

Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ Ядролық физика, жаңа материалдар және технологиялар
мамандығының 3 курс студенттері Нұр-Сұлтан, Қазақстан

Ғылыми жетекші- Сатаева.Г.Е.

Көптеген зерттеулердің нәтижесі полимерлі наножүйелерді әсері күшті дәрілерді көп мөлшерде қабылдауды қажет ететін туберкулез, ісік, артериалды гипертония тәрізді хроникалық ауруларды емдеуде пайдаланудың болашағы зор екендігін көрсетті. Басқа коллоидты жүйелерге қарағанда наножүйелердің бірталай артықшылықтары олардың негізінде жаңа дәрілік үлгілерді алудың тиімділігін айқындады.

Қазіргі кезде, негізінен, дәрілік затты бақыланған түрде бөліп шығаратын наножүйелерді (нанобөлшектер мен нанокапсулалар) синтездеу бағытында жұмыс жасап жатқан бірнеше топ бар. Дәріні бағытты жеткізіп, оны бақыланған түрде бөліп шығаруға

қабілетті нанобөлшектерді жасап шығару саласының негізін қалаушылардың бірі – Цюрих университетінің профессоры Питер Спайзер. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде алғаш рет ми ісігіне қарсы доксорубин препараты полисорбатпен қапталған полибутилцианакрилатты нанобөлшектерге енгізіліп, олардың гематоэнцефалитті кедергіден өтуге қабілетті екендігі дәлелденді.

Осыған байланысты, ғылыми жарнамаларда дәрілік заттарды тасымалдауға арналған наноөлшемді бөлшектерді синтездеу бағытында жүргізілген жұмыстарға қысқаша шолу жасалған.

Альбуминді нанобөлшектерді синтездеу

Бос альбуминді нанобөлшектер десольваттау әдісімен дайындалды. 200 мг альбумин 2 мл суда ерітіліп, араластыра отырып, рН 8,5-ға жеткізілді. Одан соң, бөлме температурасында үздіксіз араластыра отырып, ерітіндіге қажетті мөлшерде этил спиртінің ерітіндісі және глутар альдегидінің ерітіндісі қосылды. Ерітіндіні 24 сағат бойы араластырғаннан соң, нанобөлшектер ерітіндіден центрифугалау арқылы бөліп алынып, дистилденген сумен бірнеше қайтара жуылды.

Арглабиннің бос альбуминді нанобөлшектердің бетіне адсорбциясы

Концентрациялары 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 2,0; 4,0 дәрілік заттың этанолдағы ерітінділері дайындалып, концентрациялары 10 мг/мл-ге болатын бос альбуминді нанобөлшектер ерітінділеріне құйылды.

Альбумин нанобөлшектеріне Арглабинді енгізу. Әрқайсысында 20 мг альбумин бар 4 пробиркаға әртүрлі концентрацияда субстанциялы Арглабин және тағы төртеуіне Арглабин гидрохлориді салынып, оларға 1 мл су қосылды. Арглабин ерітінділеріне сәйкесінше 2 және 3 мл этил спиртінің ерітіндісі және глутар альдегиді қосылды. Ерітінділер 24 сағат араластырылды.

Полисүт қышқылды нанобөлшектерді алу

Полисүт қышқылының нанобөлшектері нанотұндыру әдісімен алынды. Дәрілік препараттың есептелген мөлшері 0,2 мл су және қажетті мөлшерде ацетон дәрінің судағы ерітіндісіне қосылды.

Полиэтилцианакрилатты нанобөлшектерді алу

Араластырғышпен және термометрмен жабдықталған екі мойынды колбаға 10 мл бидистилденген су, Твин-85-тің есептелген мөлшері құйылып, 20 минут араластырылады.

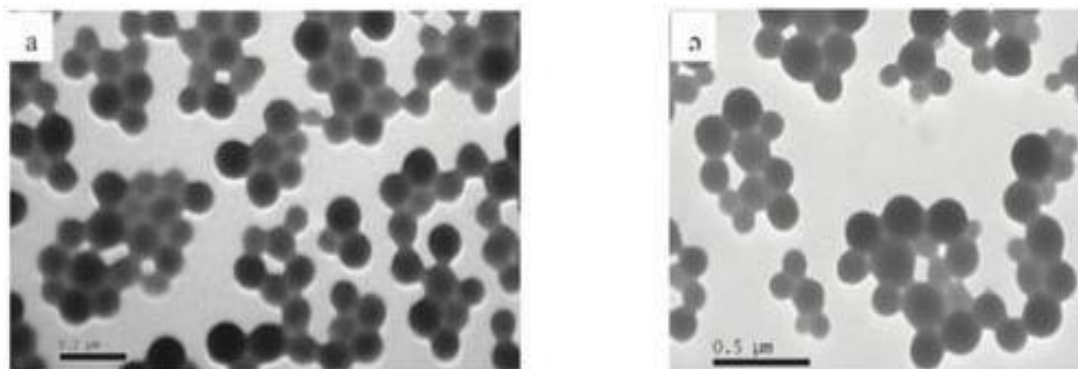
Бөлшектердің өлшемі, полидисперстілігі және олардың беттік заряды өлшенеді. Арглабиннің байланысу дәрежесін кондуктометрлік және спектрофотометрлік әдістермен анықтау жүргізіледі және нанобөлшектердің шығымы гравиметриялық әдіспен анықталады.

Нәтижелер және оларды талқылау

Ғылыми зерттеулер нәтижесінде ісікке қарсы Отандық «Арглабин» препаратының және туберкулезге қарсы бірқатар дәрілік препараттардың полисүтқышқылды, полиалкилцианакрилатты және альбуминді нанобөлшектері синтезделіп, олардың физика-химиялық сипаттамалары анықталып, биологиялық белсенді заттардың полимерлі матрицадан босап шығу кинетикасы зерттелді.

Бұл жұмыста полимерлі тасымалдаушы ретінде кең қолданылатын табиғи полимерлер – альбумин мен полисүт қышқылы пайдаланылды. Ісікке қарсы Отандық препарат «Арглабин» мен туберкулезге қарсы дәрілік препарат п-аминосалицил қышқылын альбуминді нанобөлшектері зерттелді. Бұл жағдайда препараттың суда ерігіш және нативті (суда ерімейтін липофилді түрі) үлгілері мен п-аминосалицил қышқылы альбуминді нанобөлшектерге 2 әдіспен иммобилизацияланды: 1) дәрілік затты адын-ала синтезделген полимерлі нанобөлшектердің бетіне адсорбциялау; 2) арглабин мен п- аминсалицил қышқылын жүйеге альбумин макромолекулаларын тігу барысында тікелей енгізу. Дәрілік затты альбуминді нанобөлшектерге адсорбциялау нәтижесінде арглабиннің полимермен байланысу дәрежесі дәрінің минималды концентрациясында 81 %-ға тең болып, ал ең

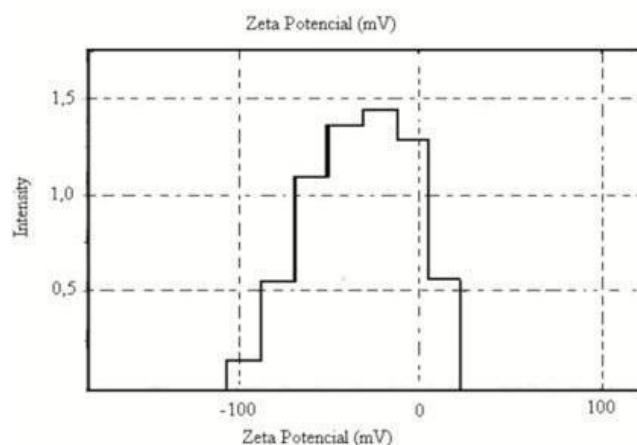
шекті жағдайда байланысу дәрежесі 97,8%-ға дейін жетті. Арглабинді альбумин матрицасына енгізу әдісімен иммобилизациялау өлшемдері 150-250 нм аралығында және полидисперстілік мәні төмен нанобөлшектер алуға мүмкіндік берді. Олардың нативті және диметиламиноарглабин гидрохлоридімен байланысу дәрежесі сәйкесінше 51%-дан және 73%-дан жоғары болды. Екі әдіспен Арглабинмен иммобилизацияланған альбуминді нанобөлшектердің электронды микроскопиялық түсірілімдері 1-суретте көрсетілген. Берілген суреттерден нанобөлшектердің пішіні сфералық ал таралуы бойынша мономодальдыға жақын екендігі көрініп тұр. Мұндай нәтижелер ісікке қарсы препарат Арглабинді, әсіресе, суда ерімеуіне байланысты қолданыс таппаған дәрінің липофилді түрін алдағы уақытта ауруды емдеуде пайдалануға жол ашады.



1-сурет - Адсорбция(а) және енгізу (э) әдістерімен арглабинмен иммобилизацияланған альбуминді нанобөлшектер

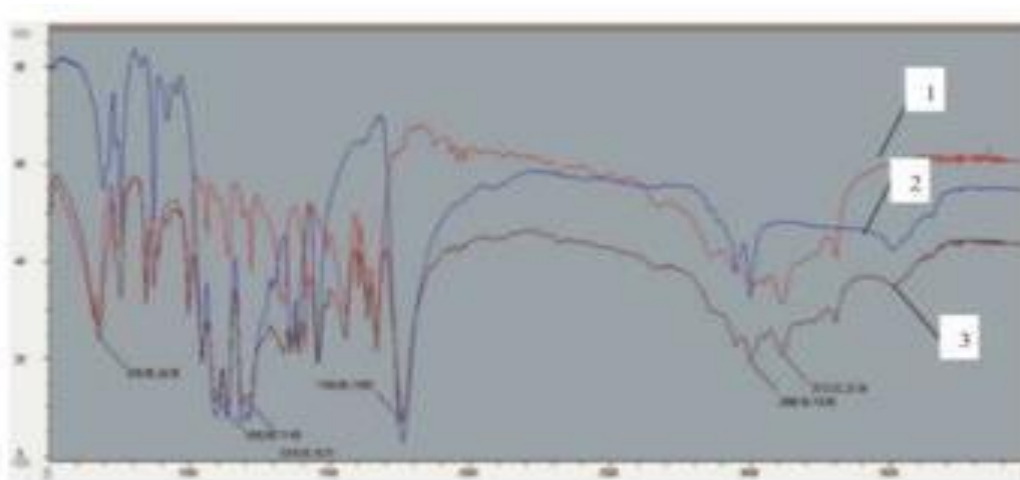
Одан әрі туберкулезге қарсы қолданылатын бірден-бір дәрілік препарат «Изоиназидтің» полимерлі нанобөлшектермен байланыстыру мүмкінділігі зерттелді. Бұл жағдайда полимерлі негіз ретінде кең қолданыс тапқан табиғи полимер-полисүт қышқылы пайдаланылды. Полисүт қышқылының нанобөлшектердің алудың үш әдісі зерттеліп, изоназидті полисүт қышқылының матрицасына енгізуде нанотұндыру әдісінің перспективтілігін көрсетті. Осы әдіспен қанағаттандырарлық физика-химиялық сипаттамаларға ие және байланысу дәрежесі жоғары (50%) туберкулезге қарсы дәрілік препарат «Изоиназидпен» иммобилизацияланған полисүт қышқылының нанобөлшектері алынды. Алынған бос және дәрілік затпен иммобилизацияланған полимерлердің молекулалық массасы сәйкесінше 1520 және 1630, ал нанобөлшектердің шығымы 77%-дан жоғары болды.

Тұрақты коллоидты жүйелерді алу үшін ζ -потенциал мәні -30 мВ немесе $+30\text{ мВ}$ жақын болуы керек екендігі белгілі, себебі беттік заряды 0-ге жақын жүйелер тұрақсыз және коагуляцияға бейім келеді. Полисүт қышқылы нанобөлшектер бетіндегі зарядтың таралу графигінен де көруге болады (2-сурет).



2-сурет - Полисүт қышқылды нанобөлшектердің бетіндегі электр зарядының таралуы
Туберкулезге қарсы дәрілік препарат «Изониазидтің» полисүт қышқылының матрицасына енуі ИҚ-спектроскопиялық зерттеу нәтижелері 3-суретте көрсетілген.

Бұл суреттен дәрілік затпен имобилизацияланған полисүт қышқылды нанобөлшектердің спектрлерінде «Изониазид»пен полимердің құрылысындағы негізгі химиялық байланыстардың өзгеріске ұшырамағандығы көрініп тұр. Полимер мен дәрілік заттың арасында жаңа байланыстың түзілмегенін, яғни никотин қышқылы гидразидінің полисүт қышқылының матрицасына ене отырып, өзінің белсенділігін сақтап қалғаның дәлелі болып табылады.



3-сурет- «Изониазид»(1), полисүт қышқылы (2) және дәрілік затпен имобилизацияланған полисүт қышқылды нанобөлшектердің (3) ИҚ-спектрлері

Бұдан кейінгі зерттеулер полимерлі тасымалдаушы ретінде синтетикалық полимер полиэтилцианакрилатты пайдалана отырып, онымен туберкулезге қарсы дәрілік препарат капреомицин сульфатының наноөлшемді үлгілерін алу мүмкіндігін қарастыруға арналды. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде полиэтилцианакрилатты нанобөлшектерге капреомицин сульфатын енгізудің ықшамды жағдайлары табылып, қанағаттанарлық физика-химиялық сипаттамаларға ие (орташа өлшемі 130-150 нм) және байланысу жәрежесі 33%-дан жоғары нанобөлшектер синтезделді (1-кесте).

Кесте-1 - Капреомицин сульфатымен иммобилизацияланған полиэтилцианакрилатты нанобөлшектердің физика-химиялық сипаттамалары

Нанобөлшектер Сипаттамалары	Бос нанобөлшектер	Капреомицин сульфатымен иммобилизацияланған нб
Орташа өлшемі d, нм	153,7	132,3
НБ полидисперстілігі	0,132	0,043
Полимердің молекулалық массасы	2428	2012
Максималды байланысу дәрежесі %	-	33,3

Қорытынды

Қорыта келгенде, жүргізілген зерттеулер нәтижесінде полиэтилцианакрилат, альбумин және полисүт қышқылының негізінде ісікке қарсы отандық препарат «Арглабин»мен туберкулезге қарсы кейбір дәрілік препараттардың полимерлі нанобөлшектері синтезделді. Алынған нанобөлшектердің сипаттамалары дәрілік заттардың полимерлі тасымалдаушыларына қойылатын талаптарға жауап береді, мұндай жүйелерді болашақта туберкулезге және ісікке қарсы препараттардың тасымалдаушылары ретінде қолдануға жол ашады.

Пайдаланылған әдебиеттер

1. Zhaparova L., Tazhbayev Y., Burkeyev M., Adekenov S., Ulbrich K., Kreuter J. Preparation and investigation of antitumor drug Arglablin loaded human serum albumin nanoparticles. // Trends in Cancer Research. Ltd. India. - 2008. - Vol. 4. - P. 43-47.
2. Жапарова Л.Ж., Тажбаев Е.М., Буркеев М.Ж., Кажмуратова Е.М., Жумағалиева Т.С., Али С.И., Ван Херк А.М., Синтез и характеристика полиэтилцианоакрилатных наночастиц, иммобилизованных сульфатом капреомицина // Хим.-фарм. журн. - 2012. - Т. 46, №1. - С. 77-80
3. Буркеев М.Ж., Жапарова Л.Ж., Тажбаев Е.М., Жумағалиева Т.С., Али С.И., Ван Херк А.М., Исследование in vitro высвобождения капреомицина сульфата из полиэтилцианоакрилатных наночастиц // Хим.-фарм. журн., - 2013. - Т. 47, №3. - С. 30-32