

Безценна Т.С., Шулъга Л.І., Журавель І.О., Пімінов О.Х.
Національний фармацевтичний університет

Дослідження зі створення складу фітозбору для стоматології

Досліджено антибактеріальну та протигрибкову активність водних витягів певних видів лікарської рослинної сировини. На основі мікробіологічного скринінгу обґрунтовано якісний склад фітозасобу. Вивчено протимікробну дію настоїв модельних зборів із різним вмістом відібраних компонентів. Встановлено найбільш раціональні співвідношення рослинної сировини у зборах для подальшої розробки складу фітозасобу для застосування у терапії запальних стоматологічних захворювань.

Сучасний фармацевтичний ринок нараховує велику кількість лікарських засобів. Розширення асортименту синтетичних препаратів супроводжується ростом алергічних реакцій у пацієнтів, саме тому актуальним є створення засобів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) [2, 4, 5].

Згідно рекомендацій експертів ВООЗ 75 % усіх захворювань можливо вилікувати лише засобами рослинного походження. Фітотерапія є невід'ємною частиною традиційної медицини, вона зменшує ризик розвитку алергії і може застосовуватися протягом тривалого періоду пацієнтами різних вікових груп.

Однією з переваг рослинних препаратів є розширення спектру фармакологічної дії, посилення певних ефектів за рахунок вмісту комплексу біологічно активних речовин різних видів сировини в одному засобі. Із цією метою розроблялися підходи щодо складання фітокомпозицій. Однією з найдавніших форм фітозасобів є лікарські рослинні збори. Поєднання сировини у зборах базується на сумісності усіх складових, що описано у багатьох джерелах, завдяки цьому можливо підібрати оптимальний якісний і кількісний вміст компонентів для використання даної лікарської форми у комплексній терапії різних захворювань [4, 9].

Запальні захворювання пародонта потребують комплексного підходу щодо лікування. Проте серед різних заходів значне місце відводиться медикаментозній терапії, яка може бути як симптоматичною, патогенетичною, так і етіотропною, або поєднує у собі всі ці напрямки лікувального впливу. Одним із поширених факторів виникнення запалень пародонта є мікробні бляшки, утворені патогенними штамами [1, 3, 6, 12-15]. Тому для ефективного лікування необхідно усунути дану причину, використовуючи лікарські засоби протимікробної дії. Антисептичні засоби (наприклад, (0.01-0.05) % розчини хлоргексидину біглюконату, (0.25-2) % розчини димексиду, (0.01-0.035) % розчини або 0.5 % мазь мірамістину, 0.5 % розчин етонію, 0.25 % розчин декаметоксину) виявляють, переважно, бактеріостатичний вплив.

Для забезпечення бактерицидної дії сучасна фармакологія пропонує ряд антибіотиків (групи тетрацикліну, хлорамфеніколу, макролідів, лінкозамідів тощо.). Проте їх використання часто призводить до виникнення побічних ефектів та появи резистентних штамів мікроорганізмів. Ці недоліки не властиві лікарським засобам на основі рослинної сировини із протимікробною дією, що також досить ефективні при лікуванні хвороб пародонта [2, 3].

У багатьох літературних джерелах містяться відомості щодо вивчення різних фармакологічних ефектів як окремої ЛРС, так і готових лікарських засобів, до складу яких введено екстракти рослинної сировини [1, 7, 8, 10, 11, 13, 16]. Однак, незважаючи на широку розповсюдженість їх застосування у медичній практиці, недостатньо висвітлюються питання та наводяться дані щодо антимікробних властивостей саме водних витягів (настоїв, відварів) ЛРС.

Метою даної роботи є дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності настоїв фітосировини й обґрунтування її вмісту у складі нового збору для терапевтичної стоматології.

Матеріали та методи

Як об'єкти дослідження було використано ЛРС вітчизняного виробника: траву причепи, траву чебрецю, корені солодки, квітки бузини, квітки ромашки (ЗАТ «Ліктрави», Житомир), квітки липи, квітки нагідок, листя кропиви, листя м'яти, листя шавлії, траву деревію, траву звіробою, траву материнки, траву фіалки (ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Віола»», Запоріжжя) та 10 модельних зборів. Вивченню піддавали водні витяги зазначеної сировини, які готували у співвідношенні 10.0 г сировини або композиції на 100 мл готового настою за загальноприйнятою технологією приготування екстракційних препаратів.

Дослідження із визначення антибактеріальної та протигрибкової активності проводилось у лабораторії біохімії мікроорганізмів і живильних середовищ ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова АМН України» під керівництвом к.б.н. Осолодченко

Т.П. методом дифузії в агар у модифікації «колодязів». При проведенні мікробіологічних досліджень застосовувались свіжоприготовані настої ЛРС.

Згідно рекомендацій ВООЗ, для оцінки активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалося за стандартом McFarland.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм із використанням критерія Стьюдента.

Результати та їх обговорення

За результатами проведеного мікробіологічного скринінгу встановлено, що рекомендовані тест-штами мікроорганізмів чутливі до дії настоїв досліджуваної ЛРС (Табл. 1). Зони затримки росту тест-штамів коливалися в межах (10.83 – 18.00) мм. Оскільки при запальних захворюваннях пародонта та слизової оболонки порожнини рота найпоширенішими серед патогенних мікроорганізмів є *S. aureus* та *C. albicans*, то вибір сировини для збору базувався, у першу чергу, на показниках активності по відношенню до зазначених тест-штамів.

Визначено, що зразки водних витягів досліджуваної сировини не виявляли вираженої протимікробної дії. Проте серед них було обрано ЛРС, що доцільно вводити до складу збо-

ру саме за даним видом активності. Так, кращу протимікробну дію по відношенню до *S. aureus* (серед розглянутих об'єктів) виявляли настої квіток липи, листя м'яти, трави звіробою, дещо меншу – настої листя кропиви, листя шавлії, трави деревію, трави фіалки. Порівнюючи діаметри зон затримки росту тест-штаму *E. coli*, спостерігали найбільшу чутливість до настоїв листя кропиви. Досить виражену активність по відношенню до мікроорганізмів *P. aeruginosa* виявлено у настоїв квіток бузини, листя кропиви, трави причепи, до *P. vulgaris* – у настоїв квіток бузини, листя кропиви, трави чебрецю, до *B. subtilis* – у зразків із квіток нагідок, листя м'яти, трави материнки. Протигрибкову дію визначено у переважній більшості досліджуваних водних витягів ЛРС, за винятком відвару коренів солодки та настою трави фіалки. Проте найбільш виражену антифунгальну активність виявляли настої квіток бузини (діаметр зон затримки росту 15.17 ± 0.31 мм), листя кропиви (діаметр зон затримки росту 16.17 ± 0.31 мм), листя шавлії (діаметр зон затримки росту 13.00 ± 0.37 мм), трави чебрецю (діаметр зон затримки росту 15.17 ± 0.31 мм), трави причепи (діаметр зон затримки росту 14.83 ± 0.31 мм).

Враховуючи вищенаведені експериментальні дані з вивчення антимікробної активності, дані літературних джерел та інформацію щодо сумісності ЛРС при поєднанні в одному лікарському засобі [7], для введення до складу стоматологічного збору було відібрано таку рослинну сировину: квітки липи, квітки нагідок, листя м'яти, листя шавлії та траву звіробою.

Таблиця 1

Вивчення протимікробної активності водних витягів рослинної сировини

| № з/п | ЛРС, із якої одержано настій | Діаметр зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів, мм (n=6) | | | | | |
|-------|------------------------------|--|------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. vulgaris</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>C. albicans</i> |
| 1 | квітки бузини | – | – | 18.00 ± 0.37 | 13.00 ± 0.26 | 10.83 ± 0.17 | 15.17 ± 0.31 |
| 2 | квітки липи | 14.50 ± 0.43 | 11.50 ± 0.22 | – | – | 14.17 ± 0.48 | 11.17 ± 0.17 |
| 3 | квітки нагідок | 11.67 ± 0.56 | 12.33 ± 0.33 | 11.33 ± 0.21 | 11.17 ± 0.17 | 13.50 ± 0.62 | 11.00 ± 0.52 |
| 4 | квітки ромашки | 11.33 ± 0.21 | – | – | – | 11.50 ± 0.34 | 11.83 ± 0.31 |
| 5 | корені солодки* | 11.83 ± 0.31 | – | – | – | – | – |
| 6 | листя кропиви | 13.83 ± 0.31 | 15.83 ± 0.31 | 17.00 ± 0.26 | 16.00 ± 0.26 | 10.83 ± 0.17 | 16.17 ± 0.31 |
| 7 | листя м'яти | 14.83 ± 0.31 | 13.00 ± 0.37 | 11.83 ± 0.31 | 11.67 ± 0.33 | 15.00 ± 0.58 | 12.50 ± 0.34 |
| 8 | листя шавлії | 13.17 ± 0.40 | 11.33 ± 0.21 | – | – | 12.33 ± 0.33 | 13.00 ± 0.37 |
| 9 | трава деревію | 12.83 ± 0.31 | 11.50 ± 0.34 | 10.83 ± 0.40 | 10.50 ± 0.34 | 13.00 ± 0.26 | 10.67 ± 0.33 |
| 10 | трава звіробою | 14.17 ± 0.48 | 11.17 ± 0.17 | – | – | 12.33 ± 0.33 | 11.17 ± 0.17 |
| 11 | трава материнки | 11.83 ± 0.31 | 11.50 ± 0.22 | 10.67 ± 0.21 | – | 14.17 ± 0.48 | 11.50 ± 0.34 |
| 12 | трава причепи | – | – | 15.67 ± 0.33 | 11.00 ± 0.37 | – | 14.83 ± 0.31 |
| 13 | трава фіалки | 12.67 ± 0.21 | – | – | – | – | – |
| 14 | трава чебрецю | – | – | 13.00 ± 0.26 | 12.83 ± 0.17 | – | 15.17 ± 0.31 |

Примітки:

- – відсутність зон затримки росту тест-штаму;
- * – ЛРС, із якої одержано відвар.

Для подальшого вивчення з метою обґрунтування співвідношення ЛРС у зборі було сформовано 10 модельних складів, що містили зазначену вище рослинну сировину. Компоненти кожного збору та їх вміст наведено у Табл. 2.

Проводили мікробіологічний скринінг свіжоприготованих настоїв 10 складів рослинних зборів і встановлювали й оцінювали вплив кожного виду ЛРС та його кількісного вмісту на досліджувану активність (Табл. 3).

У складі збору № 1 у рівній кількості містяться квітки липи, квітки нагідок, листя шавлії, трава м'яти, трава звіробою. За одержаними даними визначали антимікробну активність настою зі збору № 1 по відношенню до всіх досліджуваних тест-штамів мікроорганізмів.

Виключення зі складу збору квіток липи (збір № 2) призводило до зменшення діаметру зони затримки росту відносно *S. aureus* від (12.50 ± 0.2) мм до (10.67 ± 0.33) мм, *B. subtilis* — від (15.33 ± 0.49) мм до (11.50 ± 0.34) мм порівняно зі збором № 1 та відсутності впливу на інші мікроорганізми (*E. coli*, *P. aeruginosa*) та гриби роду *Candida*.

До незначного зменшення антимікробної дії настою збору № 3 у порівнянні із протимікробною активністю настою збору № 1 по відношенню *S. aureus* (від (12.50 ± 0.22) мм до

(11.50 ± 0.34) мм) та *B. subtilis* (від (15.33 ± 0.49) мм до (12.67 ± 0.42) мм) призводило також виключення зі складу збору листя м'яти, при цьому не виявлено активності відносно *P. aeruginosa*.

При збільшенні вмісту листя шавлії удвічі та однаковому вмісті інших складових збору № 4 відмічали тенденцію до посилення антибактеріальної дії відносно досліджуваних бактерій, але не виявляли протигрибкової активності настою даного збору.

Введення до складу збору двох частин трави звіробою, у той час як інші компоненти містилися по одній частині (збір № 5), не призводило до росту активності зразків.

Подвоєння вмісту квіток липи порівняно з іншими складовими у зборі № 6 практично не впливало на спектр антимікробної дії тест-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*. Так, значення діаметрів зон затримки росту залишалися на рівні відповідних показників збору № 1.

Однотимчасне збільшення вдвічі вмісту листя шавлії та трави звіробою порівняно з іншою сировиною (збір № 7) практично не змінювало антибактеріальної активності по відношенню до всіх досліджуваних культур мікроорганізмів.

При введенні подвійної кількості трави звіробою та квіток липи (збір № 8) спостерігали збіль-

Таблиця 2

Склад зборів

| № з/п | ЛРС | Вміст компонентів (на 100.0 збору) | | | | | | | | | |
|-------|----------------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | № 1 | № 2 | № 3 | № 4 | № 5 | № 6 | № 7 | № 8 | № 9 | № 10 |
| 1 | квітки липи | 20.00 | — | 25.00 | 16.65 | 16.65 | 33.40 | 14.30 | 28.55 | 28.55 | 25.00 |
| 2 | квітки нагідок | 20.00 | 25.00 | 25.00 | 16.65 | 16.65 | 16.65 | 14.30 | 14.30 | 14.30 | 12.50 |
| 3 | листя м'яти | 20.00 | 25.00 | — | 16.65 | 16.65 | 16.65 | 14.30 | 14.30 | 14.30 | 12.50 |
| 4 | листя шавлії | 20.00 | 25.00 | 25.00 | 33.40 | 16.65 | 16.65 | 28.55 | 14.30 | 28.55 | 25.00 |
| 5 | трава звіробою | 20.00 | 25.00 | 25.00 | 16.65 | 33.40 | 16.65 | 28.55 | 28.55 | 14.30 | 25.00 |

Таблиця 3

Антимікробна та антифунгальна активність настоїв модельних зборів

| № збору | Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм (n=6) | | | | |
|---------|--|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>C. albicans</i> |
| 1 | 12.50 ± 0.22 | 11.50 ± 0.34 | 11.33 ± 0.21 | 15.33 ± 0.49 | 12.67 ± 0.21 |
| 2 | $10.67 \pm 0.33^*$ | — | — | $11.50 \pm 0.34^*$ | — |
| 3 | $11.50 \pm 0.34^*$ | 11.17 ± 0.17 | — | $12.67 \pm 0.42^*$ | $10.83 \pm 0.40^*$ |
| 4 | 13.67 ± 0.62 | $12.50 \pm 0.22^*$ | 11.67 ± 0.33 | 15.33 ± 0.56 | — |
| 5 | $11.33 \pm 0.21^*$ | 11.50 ± 0.34 | — | $11.83 \pm 0.31^*$ | $10.83 \pm 0.40^*$ |
| 6 | 12.83 ± 0.40 | $12.33 \pm 0.21^*$ | — | 14.50 ± 0.50 | — |
| 7 | 12.50 ± 0.22 | 12.17 ± 0.31 | 10.67 ± 0.33 | 15.00 ± 0.26 | — |
| 8 | $13.83 \pm 0.17^*$ | 12.17 ± 0.31 | — | 15.33 ± 0.67 | 12.17 ± 0.48 |
| 9 | $11.67 \pm 0.21^*$ | 11.33 ± 0.21 | — | $11.83 \pm 0.40^*$ | — |
| 10 | $13.67 \pm 0.21^*$ | 12.17 ± 0.17 | — | 15.50 ± 0.76 | — |

Примітки:

— — відсутність зон затримки росту тест-штаму;

* — відхилення вірогідне відносно збору № 1, $p < 0.05$.

шення антибактеріальної дії відносно *S. aureus* (діаметр зони затримки росту (13.83 ± 0.17) мм) за наявності протигрибкової активності, що залишалася практично на рівні відповідного впливу настою збору № 1.

Збільшення вмісту квіток липи та листя шавлії вдвічі (збір № 9) порівняно зі збором № 1 призводило до зменшення антимікробного впливу композиції по відношенню до *S. aureus*, *B. subtilis*, а тест-штами *P. aeruginosa*, *C. albicans* взагалі не виявляли чутливості до дії настою даного зразка.

При одночасному збільшенні вмісту у 2 рази рослинної сировини квіток липи, листя шавлії та трави звіробою (збір № 10 порівняно зі збором № 1) визначали зростання антимікробного впливу по відношенню до *S. aureus*, *E. coli* поряд з відсутністю антифунгальної дії.

Отже, за результатами проведеного мікробіологічного скринінгу серед досліджених об'єктів можливо виділити склади зборів, що виявляють найбільш виражену антибактеріальну та протигрибкову активність.

Висновки

Досліджено антимікробну та протигрибкову активність водних витягів деяких видів рослинної сировини для обґрунтування придатності її застосування у складі лікарських засобів із певними видами активності.

Доведено раціональність подальшого вивчення складів зборів, що містять квітки липи, квітки нагідок, листя м'яти, листя шавлії, траву звіробою у співвідношенні 1:1:1:1:1 (збір № 1), 1:1:1:2:1 (збір № 4), 2:1:1:1:1 (збір № 6), 2:1:1:1:2 (збір № 8), 2:1:1:2:2 (збір № 10), як найбільш перспективних для застосування у комплексній терапії запальних захворювань пародонта.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантные и антибактериальные свойства водных экстрактов пряно-ароматических и лекарственных растений / Е.С. Колядич, Л.М. Павловская, А.Н. Лилишенцева и др. // Весті Національної академії наук Білорусі. — 2009. — № 1. — С. 106-109.
2. Бойцанюк С.І. Фармакотерапія захворювань пародонта (огляд літератури) / С.І. Бойцанюк, М.С. Залізняк, О.І. Залізняк // Клінічна стоматологія. — 2011. — № 1-2. — С. 5-10.
3. Борисенко А.В. Порівняльне вивчення протимікробної активності дії Умкалору на мікрофлору кореневих каналів зубів / А.В. Борисенко, О.Ф. Несін, Л.З. Гаврилова // Сучасна стоматологія. — 2009. — № 2. — С. 17-20.
4. Гарник Т.П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії / Т.П. Гарник // Фітотерапія. Часопис. — 2008. — № 1. — С. 59-63.
5. Данилевский Н.Ф. Фитотерапия в стоматологии / Н.Ф. Данилевский, Т.Д. Зинченко, Н.А. Кодола. — К.: Здоров'я, 1984. — 176 с.
6. Максимовская Л.Н. Лекарственные средства в стоматологии: Справочник. - 2-е изд. перераб. и доп. / Л.Н. Максимовская, П.И. Рощина. — М.: Медицина, 2000. — 239 с.

7. Пат. 13073 Україна, МПК А 61 К 36/00. Фітозбір для корекції гіпофункції щитовидної залози «Тиреоген»: Пат. 13073 Україна, МПК А 61 К 36/00 І.С. Карпова, Н.В. Корецька, Д.М. Говорун, І.І. Хоменко. — № u200508755; Заявл. 14.09.2005; Опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3.

8. Пат. 36815 Україна, МПК А 61 К 35/78 Збір для лікування захворювань сечовидільної системи: Пат. 36815 Україна, МПК А 61 К 35/78 Є.С. Товстуха, П.Є. Товстуха. — № u2000020762; Заявл. 11.02.2000; Опубл. 16.04.2001, Бюл. № 3.

9. Пат. 51001 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/02, А 61 В 6/00. Спосіб складання фітотерапевтичних зборів: Пат. 51001 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/02, А 61 В 6/00 С.В. Шевчук, А.А. Воронко, О.С. Шевчук, К.С. Шевчук, А.І. Буженко. — № u201000838; Заявл. 28.01.2010; Опубл. 25.06.2010, Бюл. № 12.

10. Самура Б.А. Диуретическая активность растительных сборов с васильком синим / Б.А. Самура, Е.А. Добра // Запорожский медицинский журнал. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 92-95.

11. Семенова Е.Ф. Скрининг антимикробной активности жидких экстрактов стевии Ребо (*Stevia rebaudiana Bertoni*) / Е.Ф. Семенова, А.С. Веденева, Т.П. Жужжалова // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2010. — № 1. — С. 121-126.

12. Deshpande Rahul R. Antimicrobial activity of different extracts of *Juglans regia* L. Against oral microflora / Rahul R. Deshpande, Asha A. Kale, Anjali D. Ruikar // Int. J. of Pharmacy and Pharm. Sciences. — 2011. — Vol. 3, Is. 2. — P. 200-201.

13. Goyal M. Antimicrobial effects of *Calendula officinalis* against human pathogenic microorganisms / M. Goyal, R. Mathur // J. of Herb. Med. and Tox. — 2011. — № 5 (1). — P. 97-101.

14. Sabahat S. In vitro antibacterial activity of Peppermint / S. Sabahat, N. Asma, T. Perween // Pak. J. Bot. — 2006. — № 38 (3). — P. 869-872.

15. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy / J. Slots // J. Periodont Res. — 2002. — № 37. — P. 389-398.

16. Upadhyay Ravi K. Screening of antibacterial activity of six plant essential oils against pathogenic bacterial strains / Ravi K. Upadhyay, P. Dwivedi, S. Ahmad // Asian J. of Med. Sci. — 2010. — № 2 (3). — P. 152-158.

Резюме

Безценная Т.С., Шульга Л.И., Журавель И.А., Пиминов А.Ф.

Исследования по созданию состава фитосбора для стоматологии

Проведено исследование антибактериальной и противогрибковой активности водных извлечений определенных видов лекарственного растительного сырья. На основе микробиологического скрининга обоснован качественный состав фитосредства. Изучено противомикробное действие настоев модельных сборов с различным содержанием отобранных компонентов. Определены наиболее рациональные соотношения растительного сырья для дальнейшей разработки состава фитосредства для применения в терапии воспалительных стоматологических заболеваний.

Summary

Bezsenna T.S., Shulga L.I., Zhuravel I.O., Piminov A.F.

Study on the development of composition of fitopreparations for stomatology

A study of antibacterial and antifungal activity of aqueous extracts of certain herbal drugs has been conducted. On the basis of microbiological screening the qualitative composition herbal drug has been justified. The antimicrobial effect of infusions of model fitopreparations with different content of the selected components has been studied. The most rational ratio of plant material for the further development of herbal drug for the treatment of inflammatory dental diseases has been determined.

Безценна Тетяна Сергіївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2009), магістратуру «Загальна фармація» (2010). Аспірант кафедри технології та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ (2010).

Шульга Людмила Іванівна. Закінчила Українську фармацевтичну академію (1995). К.фарм.н. (2003). Доцент (2006). Доцент кафедри та технології та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ (2011).

Пімінов Олександр Хомич. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1970). Д.фарм.н. (1990). Професор (1992) Директор ІПКСФ НФаУ (2008).

Журавель Ірина Олександрівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1985). Доцент кафедри хімії природних сполук НФаУ (1995). Д.фарм.н. (2011).

Технологія лікарських засобів

УДК 615.012.8

Шахмаев А.Е., Бида Д.С., Волчик И.В., Краснопольский Ю.М., Швец В.И.
НТУ «ХПИ»

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»

Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова

Исследование влияния технологических параметров на свойства липосомальных наночастиц

Работа посвящена изучению получения липосомальных наночастиц, содержащих гидрофильные и гидрофобные активные фармацевтические субстанции. Изучено влияние на размер липосом липидного состава, соотношения компонентов и метода получения. При использовании в составе липосом кислых фосфолипидов, например, дифосфатидилглицерина или фосфатидилинозита, образуются наночастицы меньшего размера, а наличие в составе липосом холестерина приводит к увеличению «жесткости» и размера частиц (на 20-40) нм). Определено влияние условий получения липосом на степень окисленности липидов. Проведено изучение влияния содержания криопротектора на размер наночастиц после лиофилизации.

Применение нанотехнологий является общепризнанной в мире стратегией развития фармацевтического производства на ближайшие годы. Активно развиваются разработки по созданию систем доставки лекарств на основе липосомальных наночастиц с включенными в них гидрофобными и гидрофильными активными фармацевтическими субстанциями [2, 5]. Последние два десятилетия нами ведутся работы по созданию липосомальных (ЛС) лекарственных препаратов различной направленности [7, 9, 10]. Использование ЛС форм уменьшает концентрацию свободных препаратов в кровотоке и препятствует их быстрому выведению почечной системой, что, в свою очередь, уменьшает токсичность активной фармацевтической субстанции и усиливает ее терапевтический эффект за счет улучшения фармакокинетики и биораспределения. Необходимо также отметить, что при использовании липосом возможно создание водорастворимых форм гидрофобных субстанций, что повышает их биодоступность [1, 2]. Особое значение имеет накопление наночастиц в опухолях и очагах воспаления, что, прежде всего, связано с измененной структурой формирующейся *de novo* системы сосудов опухоли и повышенной проницаемости её эн-

дотелия. Наиболее эффективны ЛС наночастицы размером от 70 нм до 200 нм, нагруженные противоопухолевыми препаратами.

В предыдущих сообщениях [5, 10, 14] нами была предложена технологическая схема получения ЛС лекарственных препаратов, которая успешно реализована при получении ряда лекарственных препаратов на ЛС платформе. Проведено изучение влияния состава, заряда, стерического покрытия и других факторов на свойства липосомы [4-6].

Целью настоящей работы является определение влияния на размер частиц температуры проведения процесса, индекса окисленности, количества циклов гомогенизации, а также исследование условий определения размера ЛС частиц.

Известно несколько видов липосом (Рис. 1). В данной работе рассмотрены традиционные липосомы, состоящие из липидных компонентов различного состава и активной фармацевтической субстанции.

Материалы и методы

В работе использовали природные фосфолипиды: фосфатидилхолин (ФХ) яичных желтков,