

МеСТ 16363–76 сәйкес егер салмақ жоғалту 9 %-дан аспаса, онда заттарды қиын жанатын ағашты алуды қамтамасыздандыратын оттан қорғау тиімділігінің бірінші тобына жатқызады. Егер салмақ жоғалту 9 %-дан жоғары және 30 %-дан төмен болса, онда қиын от алатын ағашты алуды қамтамасыз ететін екінші топтың заттарына жатқызуға болады. Егер салмақ жоғалту 30 %-ды құраса және одан жоғары болса, онда бұл заттар оттан қорғауды қамтамасыз етпейді және де үшінші топқа жатады.

Осылайша, қарастырылып отырған концентрацияда салмақ жоғалтуы 30 %-дан артық болған үлгі, оттан қорғағыш ретінде тиімсізге поливинил спирті мен стиролдың сополимеризациясын жатқызуға болады.

Ал қалған үлгілеріміздің пайыздық мөлшері 30 %-дан төмен болғандықтан, оларды оттан қорғау қабілеттілігіне қарай екінші топқа жатқызамыз.

Сонымен, біз поливинил спиртінің химиялық модификациялануын метилметакрилатпен, дифосфон қышқылымен жүргіздік. Алынған эксперименттер нәтижесінде поливинил спиртінің метилметакрилатпен және дифосфон қышқылымен сополимерлері оттан қорғайтын қасиетке ие екені, яғни МеСТ — 16363–76 бойынша қиын от алатын ағашты алуды қамтамасыз ететін екінші топқа жататынын анықтадық.

References

1. *Kabanov V.A.* Encyclopedia of polymers. — 1977. — Vol. 3. — P. 576.
2. *Avseeva R.M., Zaikov G.E.* Combustion of polymeric materials. — M.: Chemistry, 1981. — P. 280.
3. *Mashlyakovskiy L.N., Lykov A.D., Repkin V.Y.* Organic coatings with reduced combustion ability. — L.: Chemistry, 1989. — P. 184.
4. *Taubkin S.I.* The bases of fire-protection of cellulose materials. — M.: Chemistry, 1960. — P. 283.
5. *Kodolov V.I.* Retardants of burning of polymeric materials. — M.: Chemistry, 1980. — P. 274.
6. *Kodolov V.I.* Burning ability and fire-resistance of polymeric materials. — M.: Chemistry, 1976. — P. 158.

УДК 547.9:612.397:678.012

Влияние природы криопротекторов на размер липосом с арглабином

Influence of nature of cryoprotectors on size of liposomes with arglabin

Тихонова Е.В.¹, Смагулов А.М.², Жанымханова П.Ж.¹, Тажбаев Е.М.², Адекенов С.М.¹

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда (e-mail: phytoinform@nursat.kz);

²Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова (e-mail: tazhbaev@mail.ru)

Қатерлі ісікке қарсы әсері бар табиғи арглабинді липосомалар эмульгация әдісімен алынды. Поливинил спиртін — эмульгатор және *D*-лактоза, *D*-маннит, *D*-глюкозаны криопротекторлар ретінде қолдану арқылы соя лецитин негізіндегі липосома синтезі үшін оңтайлы жағдай тандалды. Атомдық күштік сканерлеу микроскопия арқылы липосома өлшемі анықталды. Эмульгация әдісі липосомаларды 50–130 нм диаметр шамасында алуға мүмкіндік берді.

Some liposomes with native arglabin having antitumor activity were extracted by the method of emulsification. Optimal conditions for synthesis of liposomes on the basis of soya lecithine with usage of polyvinyl alcohol as emulgator and *D*-glucose, *D*-lactose, *D*-mannit as cryoprotectors were chosen. The size of liposomes was established by mean of scanning atomic-force electronic microscopy. This method allowed to obtain liposomes of 50–130 nm in diameter.

Терапевтическая эффективность лекарственных средств зависит от биодоступности активных веществ и, в конечном итоге, от их растворимости. Среди способов, направленных на улучшение растворения, используется уменьшение размера частиц, добавление солубилизаторов, получение комплексов включения, изменение кристаллического состояния, приготовление твердых дисперсий.

Целью использования лекарственных препаратов, заключенных в наночастицы, является минимизация их разрушения и инактивации при применении, предотвращение возникновения побочных эффектов, а также увеличение биодоступности за счет доставки лекарства непосредственно в патологический очаг.

Цель нашего исследования — повысить биодоступность арглабина, обладающего противоопухолевым действием, путем включения его в липосомы, а также оценить влияние природы криопротекторов на размер липосом.

Материалы и методы: подобраны оптимальные условия для синтеза липосом на основе соевого лецитина методом эмульгации с использованием эмульгаторов поливинилового спирта, поливинилпирролидона, Tween-80 и криопротекторов *D*-глюкозы, *D*-лактозы и *D*-маннита. Размер липосом определен с применением сканирующей атомно-силовой микроскопии.

Получение липосом с повышенной диспергируемостью предусматривает добавление к внешней водной фазе агента, регулирующего осмотическое давление. В качестве криопротекторов, регулирующих осмотическое давление, используют спирты, сахара, аминокислоты, пептиды, белки, соли водорастворимых аминокислот, их производные и смеси. Наиболее предпочтительными являются *D*-глюкоза, *D*-лактоза и *D*-маннит. Криопротекторы включают во внешнюю водную фазу до осмотического давления в пять раз выше такового изотонического раствора хлорида натрия [1–4]. Экспериментально установлено, что использование в качестве криопротекторов глюкозы и маннита в концентрации 5 % обеспечивает относительно больший эффект предупреждения агрегирования при лиофилизации, чем использование других криопротекторов [2].

Нами было изучено влияние исходной концентрации эмульгатора поливинилового спирта и соотношения лецитин : криопротектор (*D*-лактоза) на диаметр липосом. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние исходной концентрации эмульгатора поливинилового спирта и соотношения полимер : криопротектор на диаметр липосом

| Концентрация эмульгатора, % | Лецитин : эмульгатор, г/г | Лецитин : криопротектор, г/г | Средний диаметр липосом, нм |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1:1 | 1:1 | 58±9 |
| " | 1:2 | " | 62±12 |
| " | 1:10 | " | 130±45 |
| " | 1:4 | 1:10 | 84±17 |
| " | 1:10 | " | 115±15 |
| 2 | 1:1 | 1:1 | 75±15 |
| " | 1:2 | " | 111±17 |
| " | 1:4 | " | 129±21 |
| " | " | 1:20 | 175±25 |
| " | 1:20 | " | 57±7 |

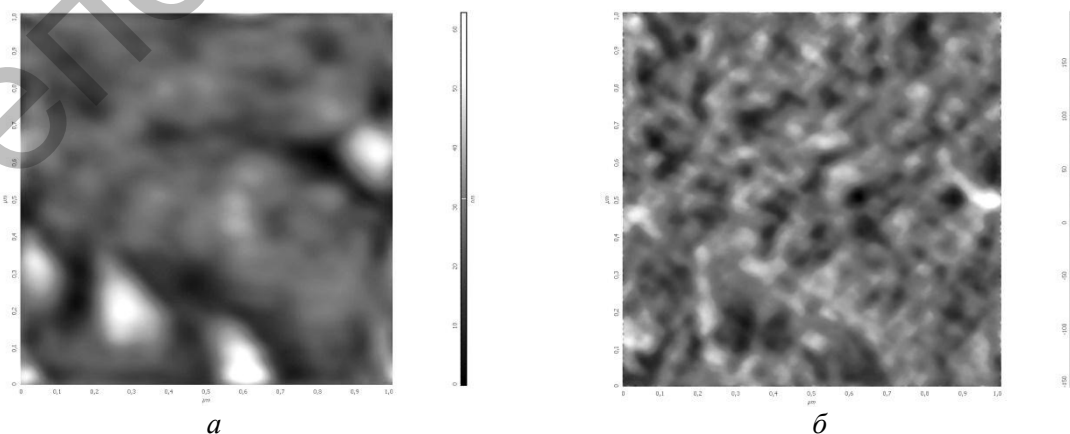


Рис. 1. Сканы $1,0 \times 1,0 \text{ мкм}$ образца с липосомами (эмульгатор — поливиниловый спирт, криопротектор — *D*-глюкоза): *a* — распределение частиц по высоте; *б* — распределение частиц по жесткости

Из таблицы 1 видно, что повышение соотношения лецитин : криопротектор от 1:1 до 1:10 при постоянной концентрации поливинилового спирта ведет к увеличению размера липосом от 57 ± 7 до 130 ± 45 нм. Наличие в смесях *D*-лактозы приводит также к изменению качества получаемых пленок. На рисунке 1 приведены сканы образцов липосом, полученных в присутствии криопротектора *D*-лактозы.

С целью изучения влияния природы криопротектора на размер и качество липосом были получены образцы, где в качестве эмульгаторов использовались поливинилпирролидон и Твин-80, а в качестве криопротекторов — *D*-глюкоза и *D*-маннит. В таблице 2 представлены результаты экспериментов, а на рисунках 2 и 3 приведены сканы исследуемых образцов.

Т а б л и ц а 2

Влияние природы исходных компонентов и их концентраций на размер липосом

| Эмульгатор | Криопротектор | [Лецитин], г/мл | [Эмульгатор], % | Лецитин / эмульгатор, г/г | Лецитин / криопротектор, г/г | Диаметр частиц, нм |
|------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------|------------------------------|--------------------|
| ПВП | Маннит | 0,025 | 0,5 | 1:20 | 1:1,25 | — |
| | Глюкоза | — | — | — | — | 30–60 |
| Твин-80 | Маннит | 0,025 | 0,5 | 1:20 | 1:1,25 | — |
| | Глюкоза | — | — | — | — | 40–70 |

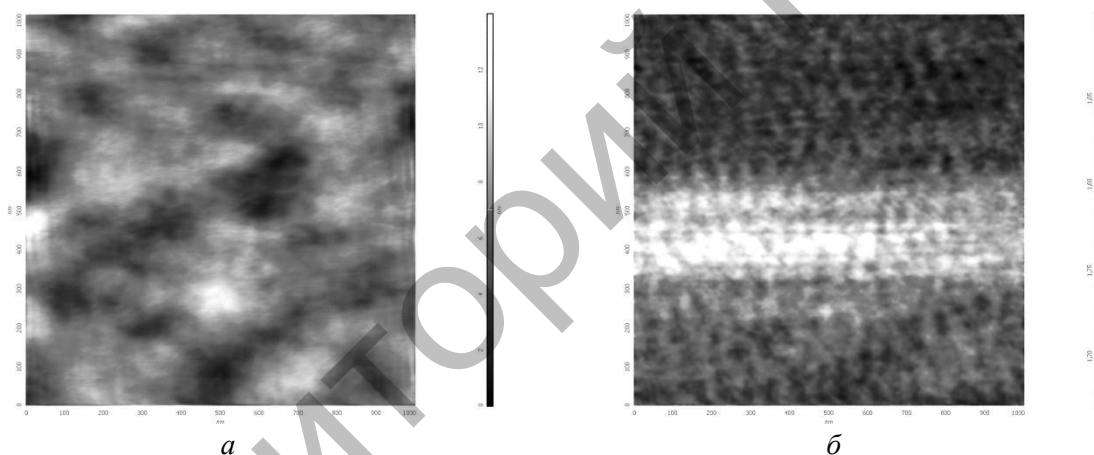


Рис. 2. Скан $1,0 \times 1,0 \mu\text{m}$ образца с липосомами (эмульгатор — поливинилпирролидон, криопротектор — *D*-глюкоза): *a* — распределение частиц по высоте; *б* — распределение частиц по жесткости

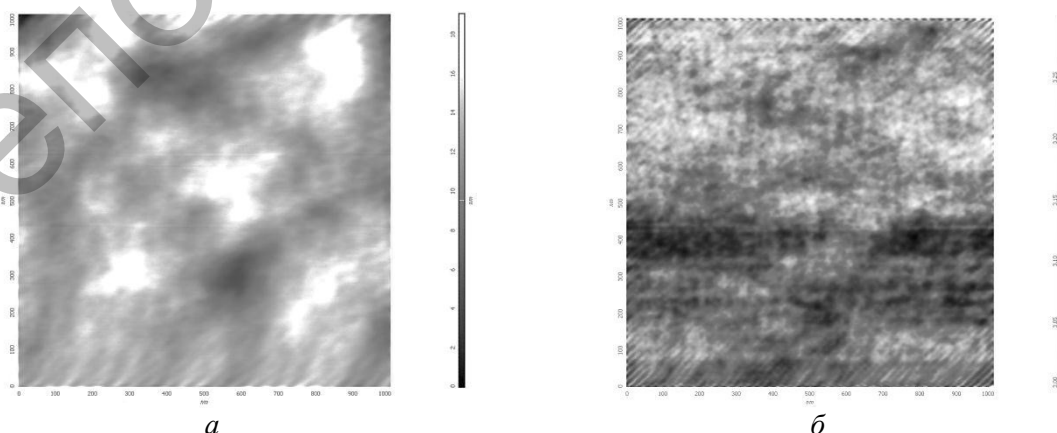


Рис. 3. Скан $1,0 \times 1,0 \mu\text{m}$ образца с липосомами (эмульгатор — Твин-80, криопротектор — *D*-глюкоза): *a* — распределение частиц по высоте; *б* — распределение частиц по жесткости

Сопоставляя результаты таблиц 1 и 2, можно сделать вывод, что использование в качестве криопротекторов *D*-глюкозы, *D*-лактозы и *D*-маннита позволяет получать наноразмерные липосомы. Липосомы нужного нам диапазона, но с наименьшим диаметром получены в присутствии *D*-глюкозы. Это связано с тем, что вещества с более низким молекулярным весом создают большее осмотическое давление, которое приводит к уменьшению размера синтезируемых частиц.

На рисунке 4 представлена зависимость размера частиц от концентрации лецитина. Видно, что повышение концентрации лецитина ведет к равномерному уменьшению размера липосом.

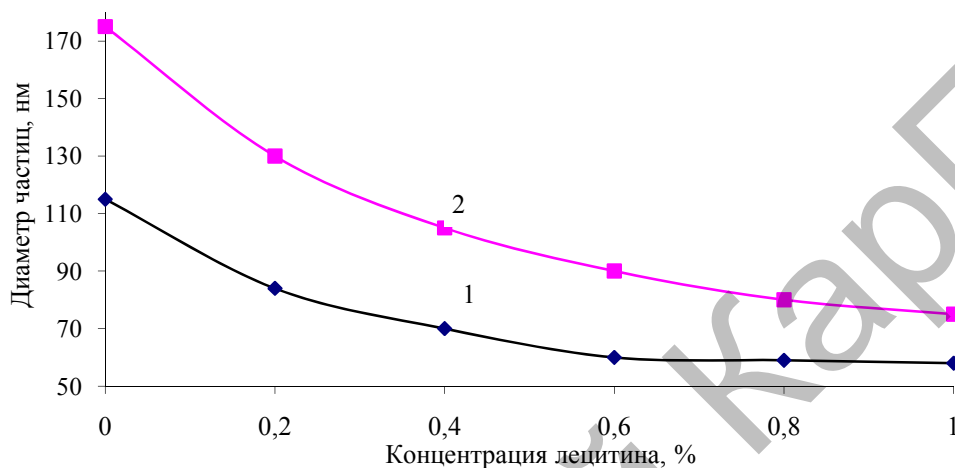


Рис. 4. Зависимость диаметра частиц от концентрации лецитина: 1 — концентрация эмульгатора 1 %; 2 — концентрация эмульгатора 2 %

Ультразвуковое эмульгирование иногда применяется для получения наноэмульсий. Нами был проведен ряд экспериментов по изучению влияния ультразвуковой обработки эмульсий на размер получаемых липосом. Результаты представлены в таблице 3.

Т а б л и ц а 3

Влияние ультразвуковой обработки эмульсий на диаметр синтезируемых липосом

| Концентрация эмульгатора, % | Лецитин : эмульгатор, г/г | Средний диаметр частиц, нм |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 | 1:4 | 92±8 |
| " | 1:8 | 87±13 |
| " | 1:20 | 100±50 |

Ультразвуковая обработка получаемых эмульсий приводит к уменьшению в диаметре и в разбросе диаметра частиц с 25 до 15 нм, что согласуется с литературными данными и объясняется подвижностью фосфолипидных слоев липосом.

Таким образом, экспериментально было показано, что на размер и качество наноструктурированных композиций влияет ряд различных факторов, таких как природа, концентрация и соотношение исходных компонентов: лецитина, эмульгаторов и криопротекторов.

References

1. Appl. 1466596 EU. Novel microsphere and method for production their / T.Futo, K.Yamamoto, J.Arai; Takeda Chemical Ind., Ltd. — № 02790851.6; appl. 25.12.2002; publ. 13.10.2004.
2. Santhi K., Dhanaraj S. A., Joseph V., Ponnusankar S., Suresh B. A study on the preparation and anti-tumor efficacy of bovine serum albumin nanospheres containing 5-fluorouracil / Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2002. — Vol. 28. — № 9. — P. 1171–1179.
3. Yang Sh. Ch., Zhu J.B. Preparation and characterization of camptothecin solid lipid nanoparticles / Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2002. — Vol. 28. — № 3. — P. 265–274.
4. Appl. 19964085 Germany. Arzneistoffträger zur kontrollierten Wirkstoffapplikation hergestellt aus Lipidmatrix-Arzneistoffkonjugaten (LAK-Partikel) / R.Müller, C.Olbrich; PharmaSol GmbH. — № 19964085.8; appl. 27.12.1999; publ. 12.07.2001.