

Системи доставки знеболювальних лікарських засобів

Білоусова Діана, студентка I курсу Макарівського медичного коледжу, вихованка гуртка «Основи нанотехнології»
Ірпінського еколого-технічного центру

Під доставкою ліків (drug delivery) розуміють сукупність методів, технологій і прийомів з метою модифікації фізико-хімічних, фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів (ЛЗ) з метою покращання їх ефективності і підвищення безпеки.

Нині ця галузь — одна з найактивніше досліджуваних у світі. Особливе місце серед цих досліджень посідають розробки лікарських форм із застосуванням нанотехнологій. Традиційні лікарські форми можуть

бути непридатними для доставки таких біологічно активних речовин, як нуклеїнові кислоти чи білки. За допомогою наночастинок можна оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти. Ті ЛЗ, що не мали успіху раніше у зв'язку з високою токсичністю, нині можуть отримати шанс на друге життя завдяки включенню у системи доставки ліків. Окрім того, покращується біодоступність і стає можливим контрольоване вивільнення ліків.

Метою роботи було синтезувати композитні матеріали на основі кремнезему, полімерів та новокаїну.

- Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:
- 1) опрацювати літературу з питань доставки лікарських засобів;
 - 2) синтезувати композиційні матеріали на основі кремнезему, полімерів та знеболюючих засобів для створення в майбутньому трансдермальної системи доставки знеболюючих препаратів;
 - 3) дослідити морфологію отриманих препаратів за допомогою електронної мікроскопії;
 - 4) вивчити кінетику в часі вивільнення знеболюючих засобів із композиційних матеріалів.

Вимоги до «ідеального наноносія»

До наноносіїв, придатних для створення систем доставки, висуваються наступні вимоги: пролонгована циркуляція у крові, здатність до акумуляції у зоні патологічного процесу; здатність Ефективно переносити молекули діючої речовини у клітину і окремі органели; здатність нести певний контрастний агент, за допомогою якого можна у реальному часі спостерігати за накопиченням ЛЗ у зонах патологічного процесу, розмір частинок <100 нм; фізична стабільність у цільній крові, сумісність із білками, пептидами, нуклеїновими кислотами; мінімальний вплив наноносія на активну речовину, можливість зміни профілю вивільнення ЛЗ; економічна ефективність процесу виготовлення наночастинок.

Методи : синтез композиційних матеріалів, потенціометричне титрування, електронна мікроскопія.

Матеріали, що використовувалися при синтезі композиційних матеріалів:

- 1) високодисперсний кремнезем ВДК, тобто А300 (питома поверхня 300 м²/г) виробництва Калуського дослідно-експериментального заводу ІХП НАН України (ГОСТ 14922-77);
- 2) полімери: хітозан, желатин та полівініловий спирт;
- 3) фізіологічний розчин (ARTERIUM);
- 4) Новокаїн 0,5% (Дарниця)

Синтез композиційних матеріалів

При синтезі композиційних матеріалів аеросил вводили у 15% розчину полімерів на 0,09% NaCl (ARTERIUM). Отримані гелеподібні утворення (рис.1) сушили при кімнатній температурі до повітряно-сухого стану. У результаті отримували порошокподібні зразки білого кольору.



Рис.1. Гелеподібний осад

Дослідження морфології одержаних композитів

Морфологію одержаних композитів вивчали за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM). SEM — метод аналізу поверхневої структури мікрооб'єкта шляхом аналізу відбитого «електронного зображення». Цей метод, винайдений в 1950-х роках, дозволяє отримувати зображення поверхні зразка з роздільною здатністю до кількох нанометрів. Зображення (рис.2-4), які отримують в скануючому електронному мікроскопі, виглядають трьохмірними і зручними для вивчення структури поверхні. У нашому випадку знімки отримували з використанням скануючого електронного мікроскопа OLYMPUS BX51 (збільшення ×300).

SEM-зображення отриманих композитів



Рис.2. Композит кремнезем/хітозан

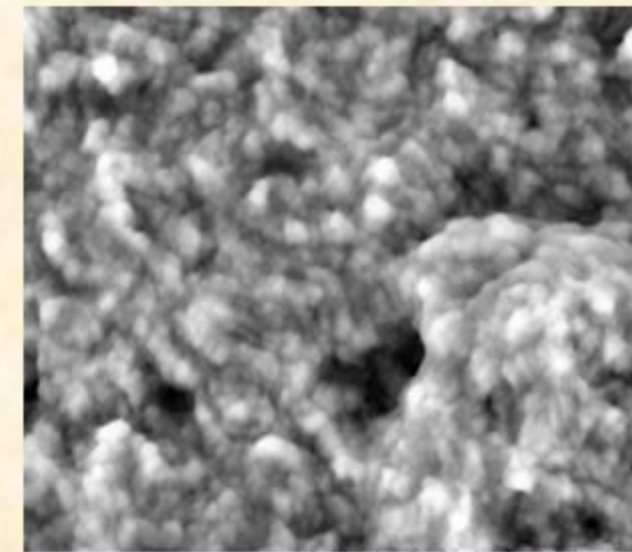


Рис.3. Композит кремнезем/желатин

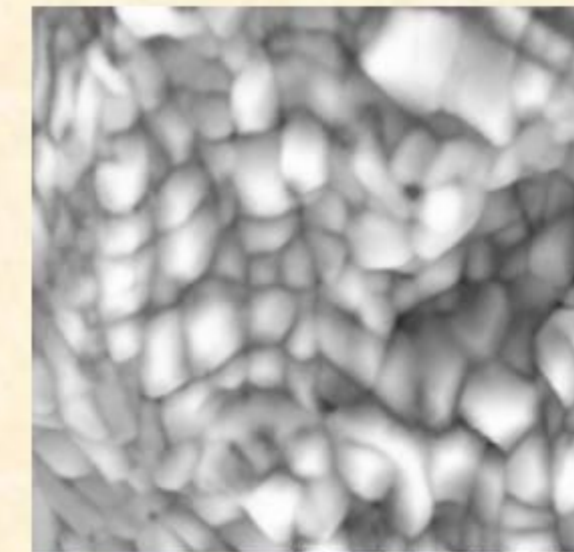


Рис.4. Кремнезем/полівініловий спирт

Мікрофотографії отриманих зразків показали, що морфологія поверхні відрізняється, що говорить про різну взаємодію кремнезему із полімерами в залежності від походження останніх.

Синтез композиційних матеріалів кремнезем/полімер/новокаїн

Кремнезем полімерні системи просочували розчином знеболювального. Ми обрали новокаїн (діюча речовина-прокаїн) Наважку композиту (0,3 г) додавали до розчину новокаїну. Необхідну величину pH=6 суспензій отримували додаванням розчинів NaOH і CH₃COOH при перемішуванні. Суспензії перемішували протягом 2 годин. Значення pH суспензій вимірювали безпосередньо після додавання розчинів лугу та кислоти, періодично в процесі перемішування, а також після встановлення рівноваги. Після встановлення рівноваги суспензії центрифугували (8000 об/хв, 20 хвилин), відділяли осад від розчину та сушили при кімнатній температурі (рис.5)

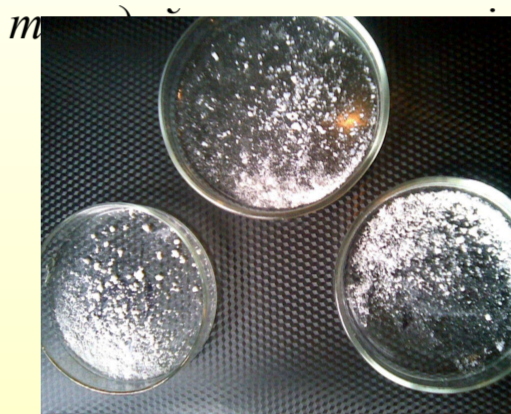


Рис.5. Фото отриманих композитів кремнезем/полімер/новокаїн

Кінетику вивільнення прокаїну вивчали методом потенціометричного титрування

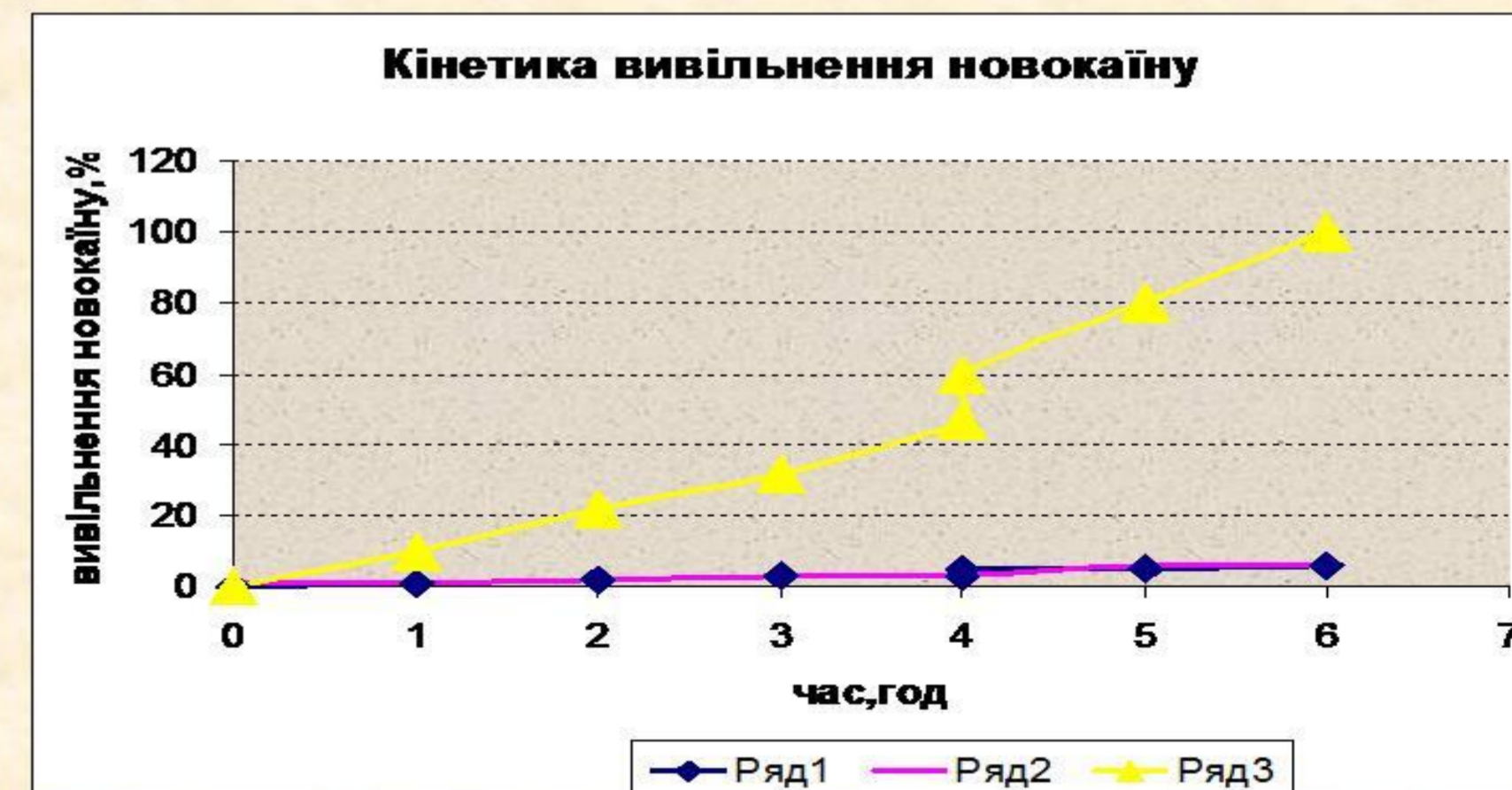


Рис.6. Кінетика вивільнення новокаїну з композиційних матеріалів: ряд 1 — зразок із желатином, ряд 2 — зразок з полівініловим спиртом, ряд 3 — зразок з хітозаном.

З рис.6 видно, що новокаїн вивільняється рівномірно із зразка 3

1. Отримано композиційні матеріали мали різну морфологію поверхні, що зумовило різні показники вивільнення лікарського засобу із композиційних матеріалів.
2. Синтезовано композиційні матеріали на основі кремнезему, полімерів та знеболюючих засобів для створення в майбутньому трансдермальної системи доставки знеболюючих препаратів.
3. Досліджено морфологію отриманих препаратів за допомогою електронної мікроскопії,
4. Вивчено кінетику в часі вивільнення знеболюючих засобів із композиційних матеріалів.
5. Найбільш перспективним виявився композиційний матеріал на основі кремнезему, хітозану та новокаїну

Аналіз пакетованого чорного чаю

Шульженко Ірина Сергіївна, учениця

11 класу Ірпінської ЗОШ І-ІІІ ст. №5

Мета: провести порівняльний аналіз пакетованого чорного чаю за різними показниками.

Завдання:

1. вивчити літературу і визначити поняття «чай»;
2. розглянути хімічний склад чаю та особливості його дії на організм людини;
3. визначити характеристики якості чайного напою;
4. виділити основні види чаїв;
5. виявити особливості пакетованого чаю;
6. розглянути механічний склад зразків пакетованого чаю;
7. описати органолептичні властивості вибраних зразків
8. порівняти рН чайних напоїв;
9. виявити наявність барвників у зразках; виявити наявність кофеїну ; розглянути вплив чаю на процеси гниття;
10. визначити марки чаю, прийнятні для вживання.

Відомі торгівельні марки чаю

Для дослідження ми відібрали такі зразки: «Акбар», «Грінфілд» (індійський), «Джамбо», «Грінфілд» (цейлонський), «Майський», «Бесіда», «Лісма», «Принцеса Нурі», «Принцеса Канді», «Рістон»



Порівняльна характеристика органолептичних показників

№ п/п	Найменування чаю	Аромат в парах	Смак	Ступінь терпкості	Сторонній присмак
1	«Акбар», чорний, цейлонський, дрібний	Терпкий, сильний	Гіркуватий	високий	немає
2	«Грінфілд», індійський чорний чай	Середній прозорий	Присмний	високий	немає
3	«Джамбо», цейлонський чорний чай	Середній, трав'янистий	Слабка гірота, післясмак	слабкий	Трав'янистий
4	«Грінфілд», цейлонський чорний чай	Солодкуватий, присмний	Слабка гірота, післясмак	середній	немає
5	«Майський», чорний чай, цейлонський	Середній, присмний	Слабка гірота,	середній	Трав'янистий
6	«Бесіда», чорний чай	Солодкуватий, слабкий	Дуже гіркий	слабкий	Трав'янистий
7	«Лісма», чорний байховий чай	Середній, неприсмний	Неприсмне, дуже гірке	слабкий	деревастиий
8	«Принцеса Нурі», чорний байховий чай	Середній, присмний	Слабка гірота	середній	немає
9	«Принцеса Канді», чорний байховий чай	Середній, солодкуватий	Середня гірота	слабкий	немає
10	«Рістон»	Сильний, присмний	Присмний	середній	немає

Механічний склад чаю та органолептичні властивості



Вивчення механічного складу показали, що зразки №1,2,4,7,10 містять частинки листя, №5,8,6,9 – стебло, №3 – золотисті волоски рослинного походження, №6,7 – безколірні кристали, №8 – гнучкі волокна. Зразки, які мають кращі органолептичні властивості №2,3,8,10 гірші №4,5,6.

Характеристика якості торгових сортів чорного байхового чаю

Торговий сорт чаю	Зовнішній вигляд	Екстракт	Аромат, смак	Колір розвареного листя
Букет	Чайки добре скручені, чай рівний, однорідний	Яскравий, прозорий, інтенсивний	Повний букет, тонкий	Однорідний із світло-коричневим забарвленням
Вищий	Чайки добре скручені, чай рівний, однорідний	Яскравий, прозорий,	Нижній аромат, смак присмний, з терпкістю	Однорідний із світло-коричневим забарвленням
Перший	Чайки добре скручені	Менш яскравий, прозорий	Достатньо нижній аромат, тонкий смак	Менш однорідний з коричневим відтінком
Другий	Чайки недостатньо скручені	Прозорий	Більш слабкий аромат, недостатньо терпкий смак	Темно-коричневий із зеленуватим відтінком
Третій	Чайки скручені погано	Темнуватий	Грубуватий смак і аромат	Неоднорідний, темно-коричневий

Літерні позначення, які мають бути на упаковках якісного чаю

T - «типові» - бруньки чайного місця, що дають настою чаю ніжний смак і аромат;
FP - «Еф-пі» - чай містить злегка скручене листя;
Long Leaf - «лонг ліф» - чай довго листовий;
F в кінці - Fannings - «Фаннінгс» - чай з дрібною висівки, високоякісний, добре заварюється, використовується для пакетованого чаю вищої якості;
F на початку - Flowery («флаувері») від англ. «Квітковий» - чай з листя, що ростуть поруч із брунькою нового листа; чай має сильний аромат;
P.S. - «Pi-ес» - чай з найбільш великих частин листя;
F.V.O.P. - «еф-бі-о-пі» - середньоллистовий чай, що поєднує міцність і сильний аромат;
V.P. - «Ві-пі» - чай містить численні листові прожилки, стандарт ломаного листового чаю;
C.T.C. - «Сі-ті-сі» - гранульований чай приготований за прискороною технологією: «різка – розрив – скручування», в такому чаї частина смаку та аромату губиться;
D. - «Даст» - чайний пил; застосовується для пакетованого чаю низької якості;
O.P. - «Оранж пекое» - чай з верхнього, соковитого, листя багатий кольором, смаком і ароматом.

Різновиди чорного чаю

Тісовий лист збирається разом із чайними бруньками — тісами, або готовий чай змішується з тісами або з чаєм, що має високий їх вміст. Тіси можуть додаватися до листового, різаного чаю, іноді — до чайних висівок, крихти та пилу для подальшого виробництва пакетованого чаю високої якості.
Байховий, або **листовий** — чай, зроблений з непердіреного, цілого листа.
Різаний або **ламаний** — чай, зроблений з ламаного, або навмисно порізаного листа. Такий чай є більш екстрактивним, тобто швидше заварюється і дає міцніший настій.
Гранульований — чай, листя якого, після окислення, механічно ріжуть і скручують спеціальними валками.
Пакетований — складається, в основному, з чайної крихти і пилу, запакованих в пакетики з фільтрувального паперу. Часто додатково ароматизується, як правило, штучними речовинами.
Плитковий — виготовляється з чайної крихти і пилу шляхом пресування з попереднім обжарюванням і пропарюванням при температурі 95 — 100°C. Відрізняється високою екстрактивністю.
Цегельний — виготовляється зі старого листа, підрізаного матеріалу і навіть гілок шляхом пресування, облицьований порівняно високоякісним чайним матеріалом.
Розчинний — є порошком дегідратованого завареного чаю. Його слабкий букет зазвичай компенсується штучною ароматизацією.

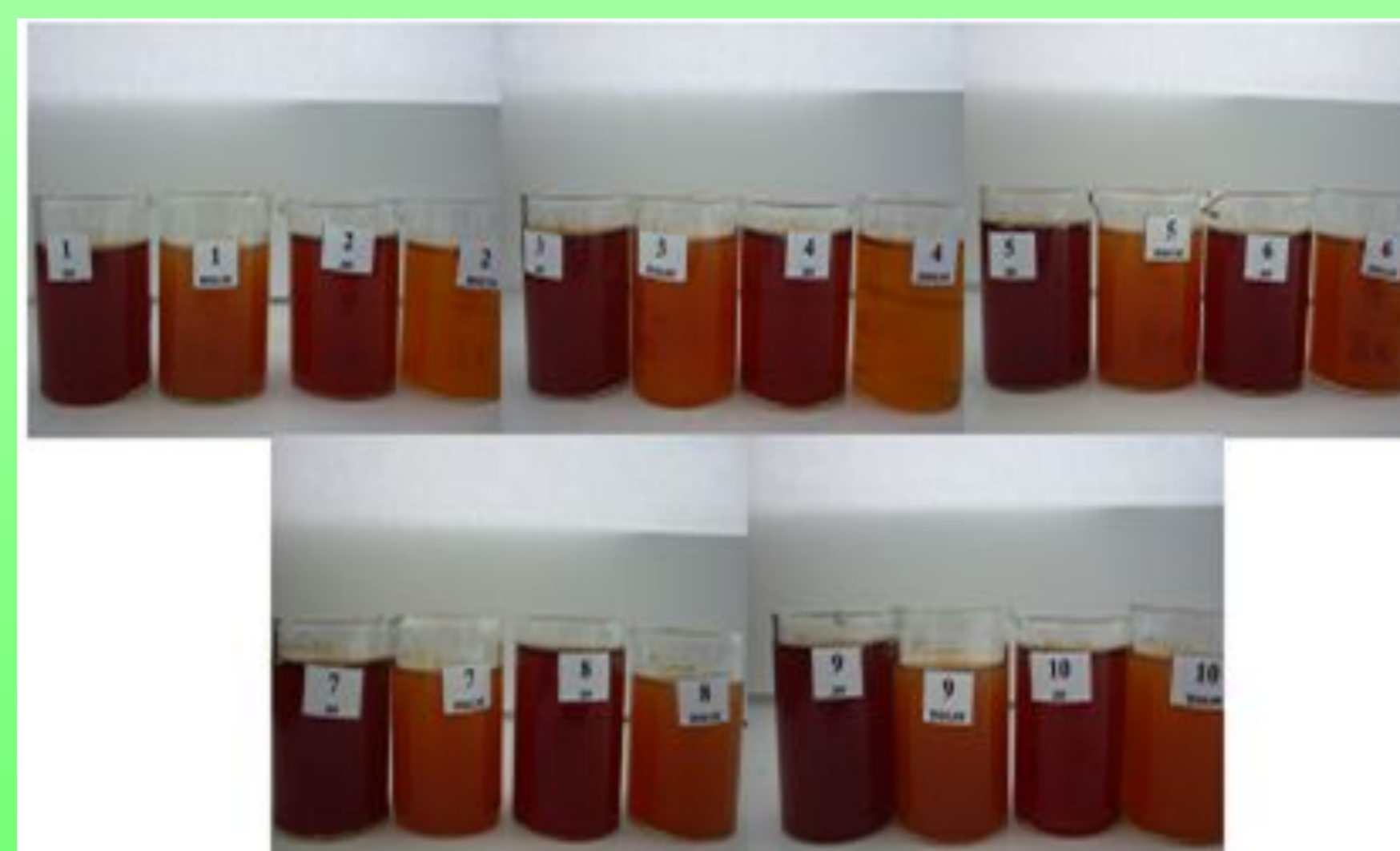
Переваги пакетованого чаю

Останнім часом із зміною ритму життя змінюються і традиції чаювання. Значно частіше люди купують пакетований чорний чай. Споживання такого чаю знайшло як супротивників так і прихильників. Чайні пакетики легко викидати, що зручно при чаюванні в умовах офісу. Крім того, дрібні чайки краще заварюються, але часто для виготовлення такого

Чайні пакетики оригінальної форми



Колір дистильованої води після занурення в неї чайного пакетика



Колір чаю до і після занурення шматочка лимону

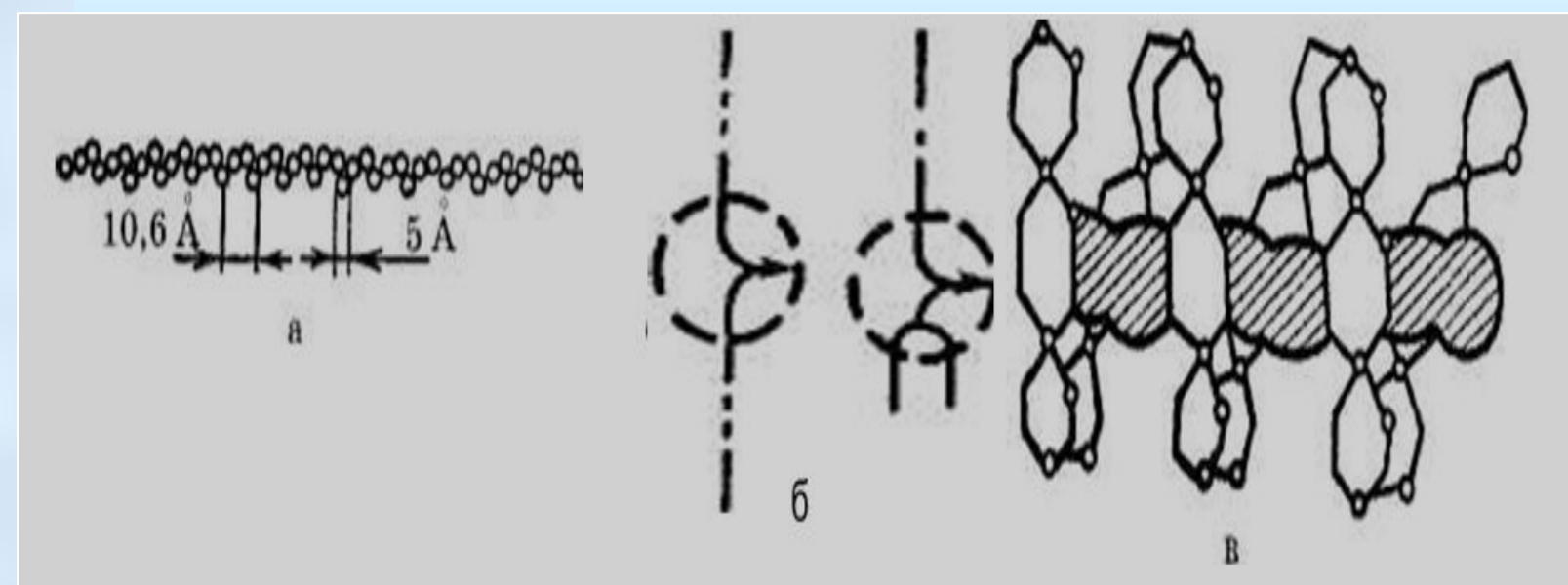
Вплив чаю на процеси гниття



У процесі дослідження ми зробили висновки:
1) Інформація вказана на упаковці, часто неповна.
2) Вивчення механічного складу показали, що зразки №1,2,4,7,10 містять частинки листя, №5,8,6,9 – стебло, №3 – золотисті волоски рослинного походження, №6,7 – безколірні кристали, №8 – гнучкі волокна.
3) Зразки, які мають кращі органолептичні властивості №2,3,8,10 гірші №4,5,6.
4) Усі екстракти чаю показали нейтральний рН.
5) Кофеїну у всіх зразках було мало, штучні барвники у всіх зразках.
6) Найбільше процес гниття помітили у зразках №5,9, найменше – №6. Виходячи із результатів аналізу, найбільш придатними для вживання є чай «Грінфілд» індійський чорний, «Рістон» а найменше – «Принцеса Нурі» та «Лісма».

Цвілеві гриби роду *Aspergill* як продуценти ферментів

Щербина Яна, учениця 11 класу Ірпінської ЗШ І-ІІІ ст №5, вихованка гуртка ІЕТЦ

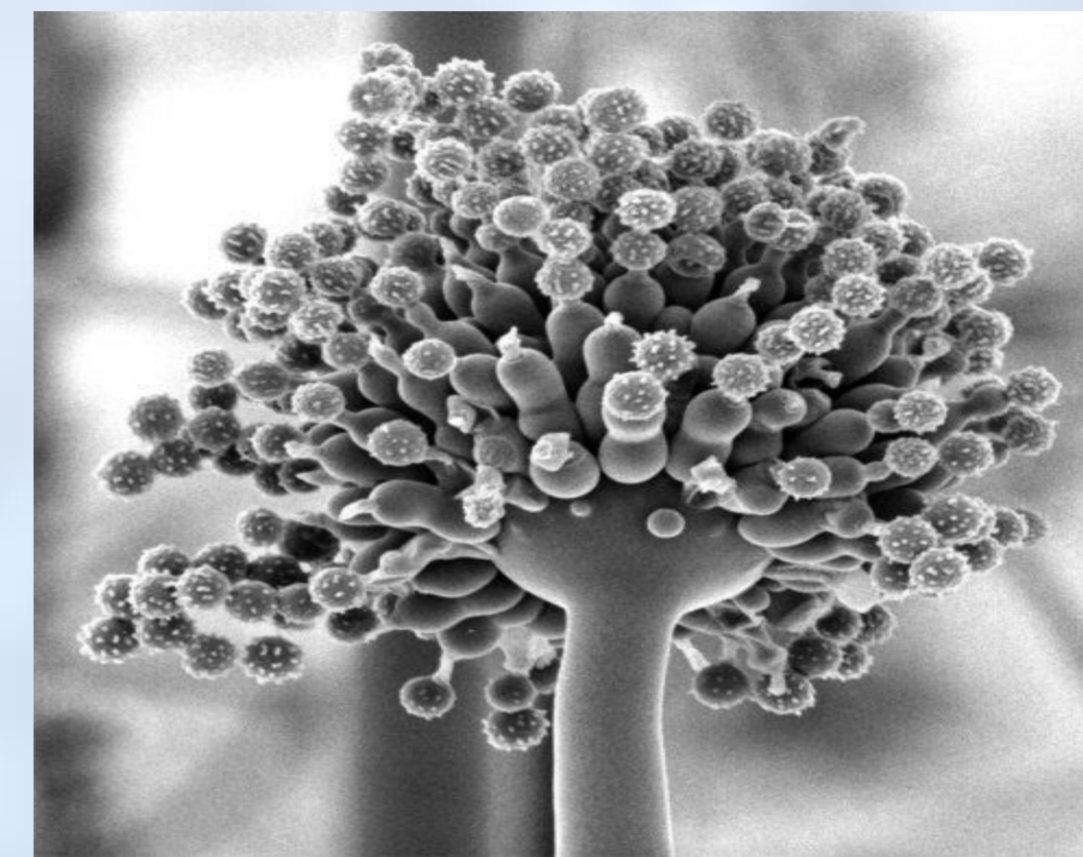
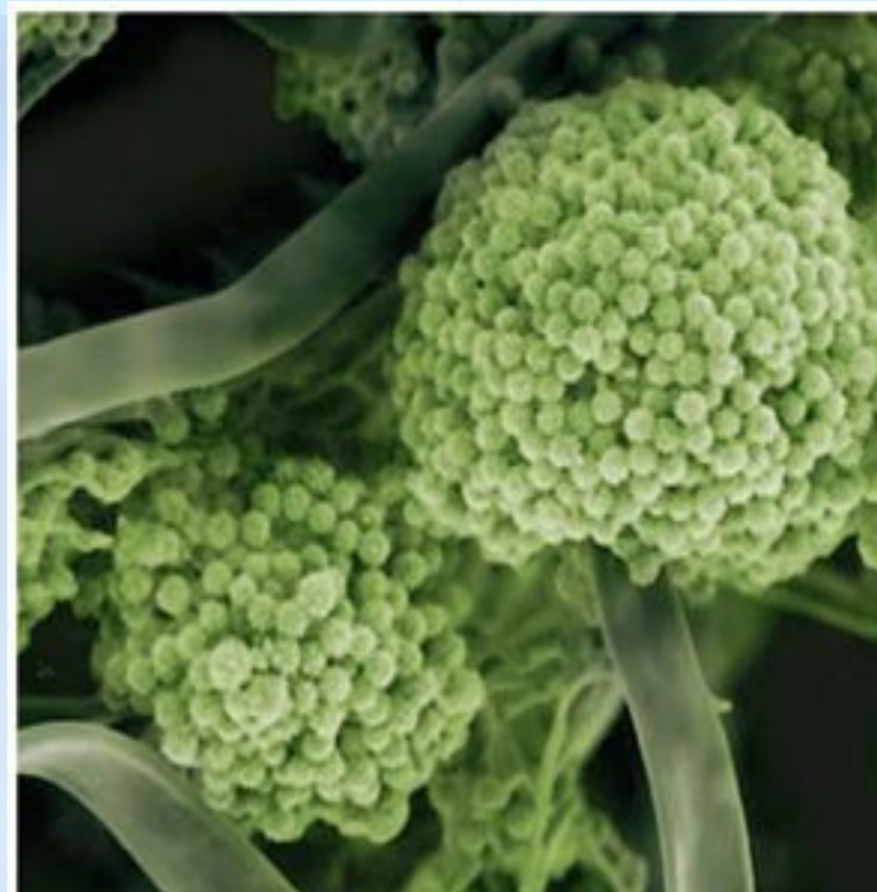


мілазної активності
ним способом та
на вміст в них

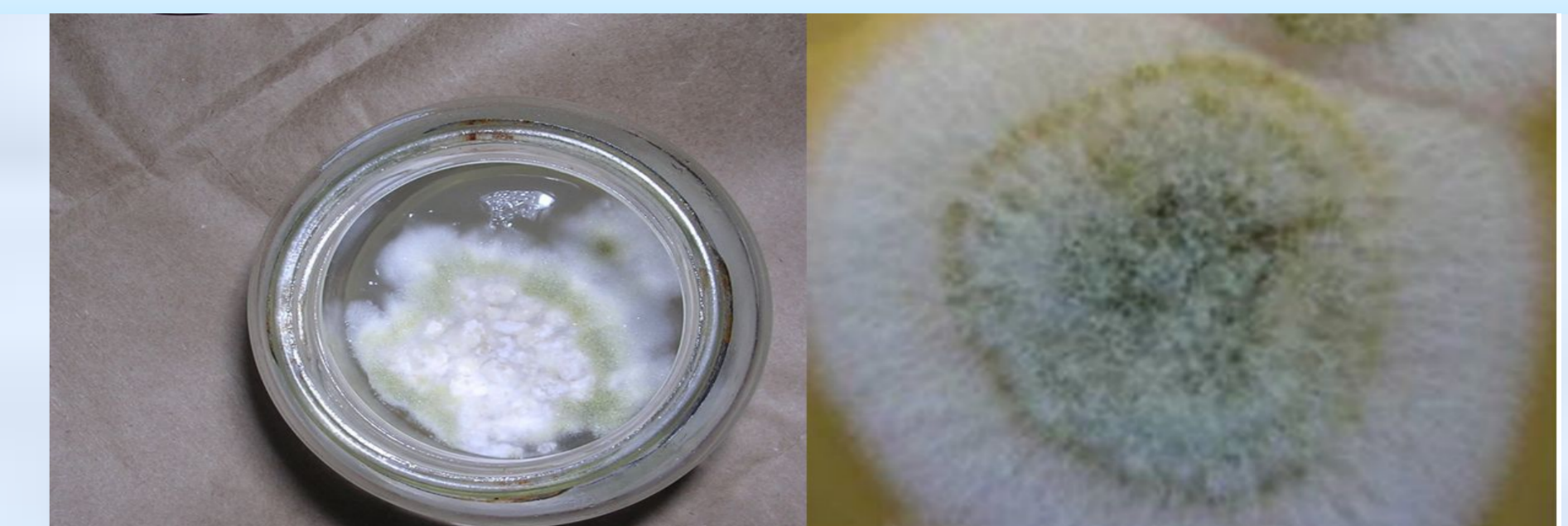
Завдання дослідження:

- виростити чисті культури продуцентів на різних варіантах живильного середовища,
- виділити ферменти з чистих культур,
- визначити активність продукованих ферментів,
- встановити залежність між складом живильного середовища, умовами культивування на ріст культури та активність ферментів.

Представники роду *Aspergill*



Культивування представників роду *Aspergill*



Для культивування використовуються відносно прості середовища. Для кожного конкретного мікроорганізму можна назвати кілька варіантів

Склад середовищ для культивування мікроорганізмів

Компоненти живильного середовища	Варіанти живильних середовищ та процентний вміст компонентів			
	I	II	III	IV
Нітрат натрію	0,02	0,2	0,9	0,2
Хлорид калію	0,005	0,005	0,9	0,005
Сульфат магнію	0,005	0,005	-	0,005
Дигідрофосфат калію	0,01	0,01	-	0,01
Сульфат заліза	0,0001	0,0001	-	0,0001
Кукурудзяне борошно	6,0	-	6,0	-
Карбоксилний крохмаль	-	-6,0	-	-
Глюкоза	-	-	-	6,0

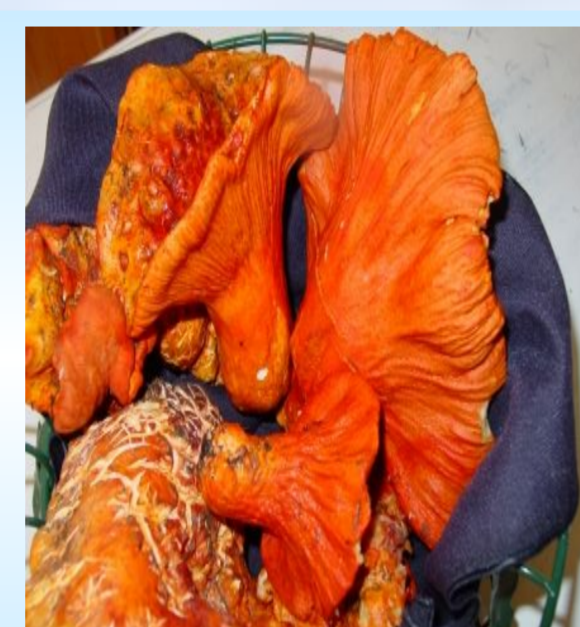
Практичне значення промислових Лікарські засоби — мікроорганізмів

антибіотики — також отримують у результаті діяльності і мікроорганізмів. Для вдосконалення їхньої продуктивності використовують методи селекції



Благородна цвіль

Благородна цвіль

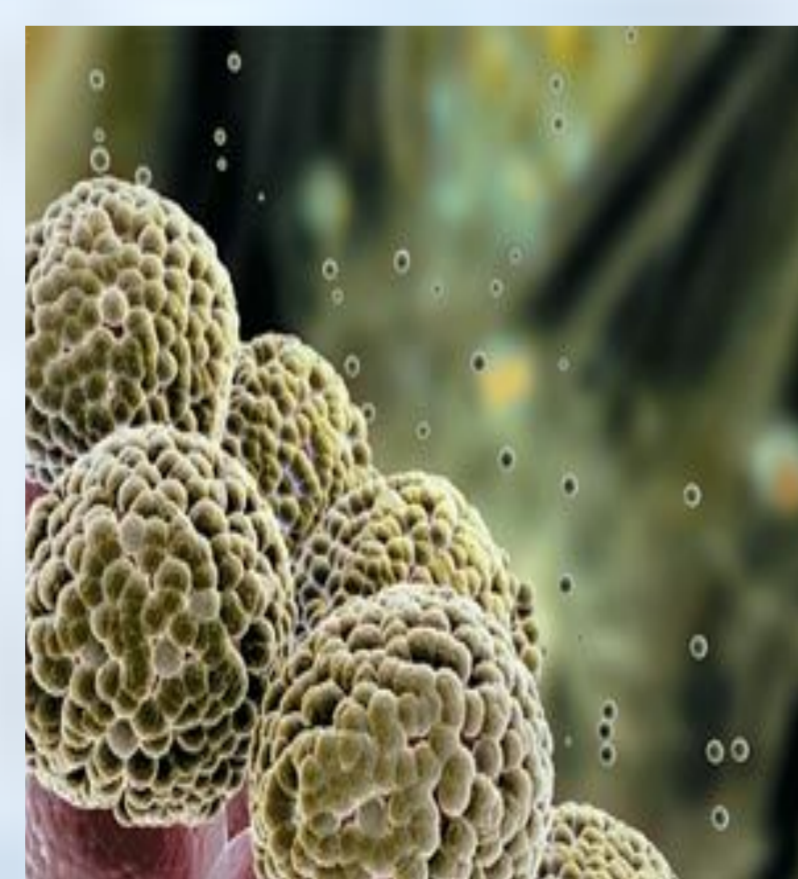


Благородна цвіль

Благородною цвілью називають і деякі види знайомого нам пеніцилу — *Penicillium roqueforti*, *P. camamberti* і *P. caseicola*, створюють знамениті сири: рокфор, горгонзолу, стилтон, камамбер, брі, дор-блю та інші. Гриби, вражені цвілью, високо цінуються гурманами, які називають їх «грибами-омарами» (рис). Мікроорганізми здатні синтезувати різноманітні ферменти. У залежності від складу живильного середовища та умов культивування вони легко перекладаються з синтезу одного ферменту на синтез іншого.

Характеристика роду *Aspergill*

Мікроскопічні гриби дуже широко поширені в природі; основне місце їх проживання — грунт. Гриби з роду аспергіл, описаного вперше в 1729 р. італійським мікологом П. Мікелі, — одні з найбільш поширених гіфоміцетів. Плодові тіла — клейстотеції (рис.) Вони були вперше виявлені Г. Лінком (1809) в гербарних матеріалах. Аспергіли (*Aspergillus*) — типові аерофіли, тому вони можуть розвиватися тільки на поверхні твердого або рідкого середовища.



Клейстотеції

A. niger

A. oryzae

Амілолітичні ферменти

Амілази дуже широко поширені в природі. Вони синтезуються багатьма мікроорганізмами, тваринами і рослинами.

Субстратами для дії амілаз є крохмаль, що складається з амілози і амілопектину. Крохмаль — рослинний полісахарид з дуже складною будовою.

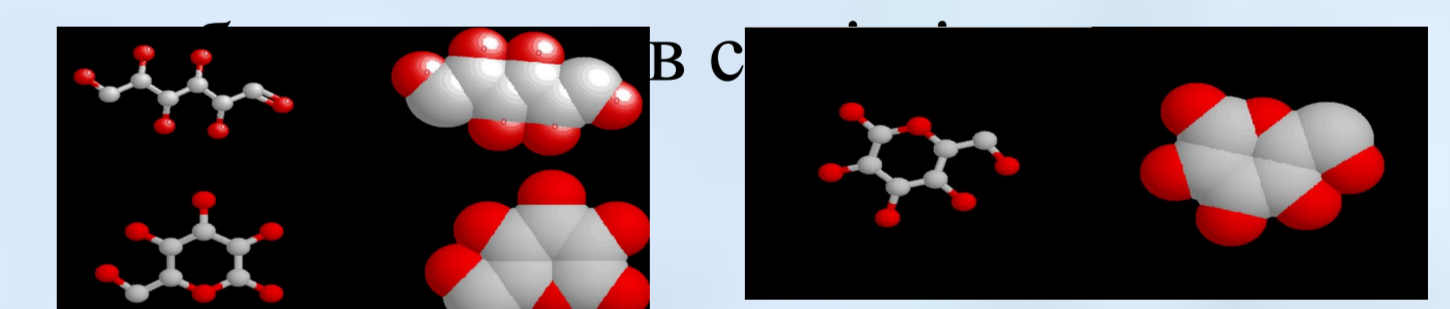
Будова амілози

Практичне використання амілаз

Відомо, що α -амілазу *Aspergillus* вже протягом багатьох століть використовують у промисловому виробництві для виготовлення соєвих соусів і напою саке. Ефективну лікувальну й профілактичну дію справляють засоби, до складу яких входить амілаза і якими послуговуються у стоматології. Амілази набули широкого біотехнологічного застосування в таких галузях, як текстильна, фармацевтична, харчова, у виробництві мийних засобів.

Визначення активності препарату

Амілолітична активність характеризує здатність амілаз каталізувати оцукровування крохмалю до відновлюючих цукрів-мальтози



Глюкоза

Мальтоза

Амілолітична активність одержаних культур *A. oryzae*

Культура	т, хв	АС, о/г
I	17	21.42
II	12	25
III	15	20
IV	-	-

- До мікроорганізмів промислового значення належать цвілеві гриби, дріжджоподібні організми та спорові бактерії.
- Представники роду *Aspergill* широко використовуються у лабораторних дослідженнях та промислових процесах. Вони є продуцентами лимонної кислоти, антибіотиків, а також амілолітичних ферментів. Крім того, є збудниками захворювань людей і тварин.
- Представники роду *Aspergill* є типовими аерофілами.
- Як продуцент амілаз ми вибрали *A. Oryzae*, так як для культивування використовуються відносно прості середовища, чітко видно, навіть візуально, ріст культури, легко визначається біомаса продуцента.
- Амілолітична активність витяжки залежить від умов культивування.
- Встановлена чітка залежність між умовами вирощування продуцентів та амілолітичною активністю.