

Шарип Айгуль

Тема работы: Носители лекарственных препаратов на основе природных полимеров

Направление: Использование новых подходов, синтез и применение новых материалов для (нано)медицины, протезирования, медицинской диагностики, лечения онкологических и других заболеваний

АННОТАЦИЯ

Одной из быстро развивающихся отраслей фармацевтической промышленности является создание новых лекарственных форм пролонгированного действия на основе полимерных носителей, обеспечивающих направленный транспорт в орган-мишень. Актуальность данной работы определяется возможным применением в клинической практике изделий на основе синтезированных материалов, включая системы для контролируемого выделения лекарств и их направленного транспорта.

Разработанные лекарственные системы с регулируемым высвобождением действующих веществ позволяют быстро достичь лечебного эффекта, длительно удерживать постоянный уровень их терапевтической концентрации в плазме крови. Как показала практика, использование таких лекарственных систем дает возможность уменьшить курсовую дозу, устранить раздражающее действие и передозировку лекарственных веществ, уменьшить частоту проявлений побочных эффектов.

Важной областью применения полимерных лечебных полимеров в медицине является их использование при лечении туберкулеза. В настоящее время это древнее заболевание вновь начало представлять серьезную угрозу для здоровья человека. Всемирная Организация Здравоохранения напоминает, что в настоящее время инфицирована одна треть мирового населения.

Цель настоящей работы - уменьшение терапевтической дозы и повышение эффективности противотуберкулезного препарата "Стрептомицин" путем создания частиц субмикронного размера на основе полимолочной кислоты, позволяющих осуществить целенаправленную доставку в орган-мишень.

Для достижения этой цели использован следующий технологический прием, обеспечивающий оптимальные условия транспорта БАВ в орган-мишень - использование биodeградируемой системы доставки, состоящей из комплекса лекарства и полимерного вспомогательного вещества, способного к биodeградации с заданной скоростью.

В получении полимерного комплекса лекарственных веществ важное место занимает определение степени связи полимера с ЛВ. Для этого мы использовали вискозиметрическим методом (1- графика).

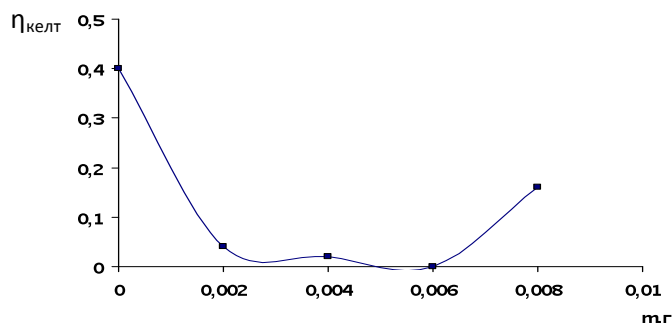


График 1. Зависимость вязкости полимерного комплекса полимолочной кислоты с лекарственным веществом на массу лекарства.

Выводы:

1. Проведен литературный обзор по теме «Носители лекарственных препаратов на основе природных полимеров», показавший перспективность исследования и получения

наносителей лекарственных препаратов на основе природных полимеров. В связи с этим нами проведен синтез наночастиц полимолочной кислоты. Для чего был проведен ряд экспериментов, позволивший подобрать оптимальные условия для синтеза наночастиц, размер которых составил 100-200 нм.

2. Показано, что при создании качественного продукта главенствующую роль играет концентрация молочной кислоты в органической фазе, выбор эмульгатора и соотношение органическая/водная фаза.

3. Биодеструкцию полимерного комплекса исследовали вискозиметрическим методом. Биодеструкция стрептомицина иммобилизованного в полимолочную кислоту длится 25 минут.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день медицине известно множество лекарственных средств, но человечество не стоит на месте и, двигаясь вперед, ученые и врачи стремятся добиться не только необходимого воздействия лекарства на заболевание, но и избежать нежелательного побочного действия лекарственных препаратов на здоровые органы и ткани и уменьшить вредное воздействие на организм в целом. Разработка и внедрение инновационных лекарственных форм (ЛФ) является приоритетной задачей Фарминдустрии. В настоящее время около 25% мирового объема продаж лекарств занимают препараты с улучшенной системой доставки.

В этой связи, очевидно, что разработка и исследование лекарственных препаратов с контролируемым высвобождением действующего начала из полимерной матрицы на основе конъюгатов фармакологически активных веществ с мелкодисперсными (в виде наночастиц, нанокапсул субмикронного размера) полимерами является актуальным и перспективным направлением современной биотехнологии.

В связи с вышесказанным разработка методов создания супрамолекулярных структур нанометровых размеров является одной из важнейших задач современной химии. Известно, что амфифильные полимеры способны формировать самоорганизующиеся наноструктуры за счет наличия в их цепи гидрофобных и гидрофильных фрагментов. Варьируя химическое строение синтезируемых макромолекул, природу и распределение функциональных групп, удается эффективно управлять процессом молекулярной сборки, добиваясь получения сложных регулярных наноструктур различного строения, обладающих уникальными свойствами.

При циркуляции полимерных наносителей содержащееся в них биологически активное вещество (БАВ) защищено от инактивации, а действие лекарственного препарата пролонгируется. Кроме того, наносистемы доставки БАВ на основе амфифильных полимеров имеют следующие преимущества:

- 1) быстрое и воспроизводимое получение в больших количествах,
- 2) возможность включения плохо растворимых в воде веществ,
- 3) регулирование накопления препарата в различных органах и тканях организма в зависимости от размера частиц.

А самое главное, при использовании лекарства, связанного с полимером, очевидны следующие преимущества: значительное сокращение количества необходимого для лечения лекарства, возможность локального увеличения терапевтической дозы лекарства, снижение побочных эффектов.

Учеными КарГУ им. Е. А. Букетова совместно с сотрудниками АО «Научно-производственный центр «Фитохимия» ведутся исследования по созданию принципиально новых лекарственных форм препаратов растительного происхождения в виде наночастиц. Одним из перспективных направлений исследования является получение полимерного комплекса на основе полимолочной кислоты.

Актуальность данной работы определяется возможным применением в клинической практике изделий на основе синтезированных материалов, включая системы для контролируемого выделения лекарств и их направленного транспорта.

Цель настоящей работы - уменьшение терапевтической дозы и повышение эффективности противотуберкулезного препарата "Стрептомицин" путем создания частиц субмикронного размера на основе полимолочной кислоты, позволяющих осуществить целенаправленную доставку в орган-мишень.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Состояние и перспективы создания полимерных лекарственных препаратов

Основной источник получения лекарств из растительного, животного и минерального сырья, существовавший с древних времен, в середине XIX века вытесняется лекарственными субстанциями, полученными с помощью химического синтеза, существующего по сегодняшний день. В начале XX века приобрел распространение способ получения субстанций в виде антитоксических, антимикробных сывороток и профилактических вакцин. В 40-х годах была разработана технология антибиотиков и сульфаниламидов. 70-е годы ознаменовались развитием биотехнологии, которая, стремительно развиваясь, в настоящее время выдвинулась на передний край научно-технического прогресса.

До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования только фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ (ЛВ).

Влияя на фармакологическую активность лекарственного препарата (ЛП), вспомогательные вещества способны усиливать или ослаблять (снижать активность) лекарственного средства (ЛС), обеспечивать местное или общее воздействие на организм, изменять скорость наступления эффекта (ускорять или пролонгировать действие), обеспечивать направленный транспорт или регулируемое высвобождение ЛВ.

Эти вещества влияют не только на терапевтическую эффективность ЛВ, но и на стабильность лекарственных форм (ЛФ) в процессе их изготовления и хранения, что имеет не только медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности ЛП.

За последние годы значительно расширились возможности и эффективность лекарственной терапии, это обусловлено созданием и внедрением в медицинскую практику новых лекарственных форм. В этом случае в качестве носителей ЛВ выступают полимерные материалы, что позволяет придать лекарственной форме принципиально новые свойства.

Исследования показали несомненную перспективность использования полимерных материалов для лечения таких хронических болезней, как туберкулез, рак, артериальная гипертония и др., требующих длительного и многократного приема больших доз лекарственных препаратов. Значительные успехи в области эндопротезирования связаны с применением полимерных материалов на основе полиуретанов, обладающих высокой биосовместимостью и биodeградируемостью. Успешно используются в некоторых областях некоторые медицины полимерные гидрогели - мягкие эластичные материалы, способные сорбировать значительное количество воды. Большие перспективы в лекарственной терапии связаны с направленным транспортом ЛВ в орган-мишень с использованием полимерных микроносителей. В качестве примера можно привести новые системы доставки иммуномодуляторов, факторов роста костной ткани, интерферона, применяемых для лечения злокачественных новообразований, переломов костей и рака легкого соответственно [1].

К настоящему времени разработано и описано большое количество различных полимерных материалов с лечебным действием, некоторые из них уже выпущены на рынок, многие находятся на стадии лабораторных и предварительных медико-биологических испытаний. Клиническое применение нашли различные имплантаты, суппозитории, накожные терапевтические системы, осмотические миниасосы, глазные и буккальные лекарственные пленки, лечебные контактные линзы, иммобилизованные тромболитические препараты, микрокапсулы, многослойные таблетки и др.

Важной областью применения полимерных лечебных полимеров в медицине является их использование при лечении туберкулеза. В настоящее время это древнее заболевание вновь начало представлять серьезную угрозу для здоровья человека. Всемирная Организация Здравоохранения напоминает, что в настоящее время инфицирована одна треть мирового населения. Каждые 20 секунд на планете от этой болезни умирает один человек. При этом основной проблемой является распространенность лекарственно-устойчивых форм заболевания, что особенно актуально на территории постсоветских государств. ВОЗ определила 27 стран, на которые приходится 85% всех случаев заболевания туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Первые пять в списке занимают: Азербайджан, Молдова, Казахстан, Узбекистан и Украина. В 2008 году бюро ВОЗ приступило к реализации плана «Остановить туберкулез». Он рассчитан до 2015 года и охватывает 18 стран, в том числе и Казахстан.

Среди основных причин развития туберкулеза, наряду с социально-экономическими факторами, появлением форм заболевания, устойчивым ко многим препаратам, следует отметить значительную продолжительность и сложность проведения химиотерапии. Лечение туберкулеза требует длительного и многократного введения больших доз различных медикаментов, что зачастую приводит к появлению побочных явлений, зачастую вызывают токсические и аллергические реакции организма. Все это определяет необходимость дальнейшего поиска и разработки новых противотуберкулезных препаратов. В материалах экспертов ВОЗ по туберкулезу подчеркивается актуальность создания эффективных, нетоксичных, медленно высвобождающихся препаратов. Одним из путей решения этой задачи является использование противотуберкулезных препаратов, созданных на основе полимерных материалов [1].

В настоящее время различные синтетические и природные полимеры широко используются для иммобилизации и модификации известных противотуберкулезных препаратов. С помощью высокомолекулярных соединений разработаны препараты с длительным туберкулостатическим эффектом в виде растворов, гелей, таблеток, микрокапсул. Для их получения использованы следующие приемы: введение туберкулостатиков в полимер в виде смеси, комплекса или соли; присоединение к макромолекуле химической ковалентной связью; (со)полимеризация низкомолекулярных соединений, в молекулы которых введены ненасыщенные группировки; создание специальных лекарственных форм. С помощью этих методов получены полимерные препараты, обладающие пролонгированным противотуберкулезным действием и малой токсичностью.

Совершенствование регулируемости и направленности действия биологически активных веществ является основным направлением в развитии фармацевтической технологии. Разработанные лекарственные системы с регулируемым высвобождением действующих веществ позволяют быстро достичь лечебного эффекта, длительно удерживать постоянный уровень их терапевтической концентрации в плазме крови. Как показала практика, использование таких лекарственных систем дает возможность уменьшить курсовую дозу, устранить раздражающее действие и передозировку лекарственных веществ, уменьшить частоту проявлений побочных эффектов.

Наиболее перспективны в области современной фармакотерапии терапевтические системы с направленной доставкой лекарственных веществ к органам, тканям или

клеткам. Направленная доставка позволяет значительно снизить токсичность лекарственных веществ и экономно их расходовать. Около 90% лекарственных веществ, применяемых в настоящее время, не достигает цели, что свидетельствует об актуальности данного направления в фармацевтической технологии.

Таким образом, в настоящее время у нас в стране и за рубежом разрабатываются и выпускаются различные виды твердых лекарственных форм пролонгированного действия от более простых таблеток, гранул, драже, капсул до более сложных имплантируемых таблеток, таблеток системы ОРОС, терапевтических систем с саморегуляцией. При этом необходимо отметить, что развитие лекарственных форм пролонгированного действия связано с широким использованием новых вспомогательных веществ, в том числе полимерных соединений.

1.2 Полимерные наноносители для биомедицинских целей

Конец XX века ознаменовался рядом важнейших открытий, имеющих стратегическое значение для совершенствования наших познаний в области химии, физики и материаловедения. С появлением более высокого уровня методов исследования материалов (электронной микроскопии высокого разрешения, зондовой сканирующей электронной микроскопии, высокоселективной масс-спектрометрии в сочетании с более совершенными методами подготовки образцов) стало возможным детектирование единичных молекул, изучение поведения малых ансамблей атомов и молекул [2-4]. Систематизация исследований различных объектов этими методами позволила выявить принципиально новые закономерности поведения малых ансамблей или ассоциатов атомов и молекул, проявляющиеся в изменении их свойств и реакционной способности по сравнению с индивидуальными атомами и молекулами.

Размеры наноструктур в различных системах могут изменяться в достаточно широком диапазоне. Размерный интервал наноструктурных образований различного типа существует в пределах от десятых долей до сотен нанометров.

Устойчивый интерес к нанообъектам связан с тем, что объекты с размерами в диапазоне от 1 до 100 нм, имеют сложную внутреннюю структуру, характеризуются сильными взаимодействиями с соседними структурами; на их основе можно создавать материалы с новыми физическими и химическими свойствами.

Благодаря преимуществам, среди которых большая стабильность, наночастицы (НЧ) выделяются среди других коллоидальных носителей лекарственных веществ: липосом, ниосом, микроэмульсий и др. [5]

НЧ создают из искусственных или природных полимеров. Используют биосовместимые или биodeградируемые полимеры. Полимерными НЧ, представляющие собой цельные пористые частицы сферической формы размером менее 1000 нм, без труда проникают и могут циркулировать в кровяном русле, в том числе и по мелким капиллярам.

Физиологически активные полимеры (ФАП) в виде наночастиц, к которым присоединены или в которые включены ФАВ, могут быть либо имплантированы в организм, где они постепенно распадаются, выделяя ФАВ или их растворимые полимерные производные, либо непосредственно введены в кровяное русло, где они циркулируют, выделяя ФАВ и постепенно поглощаясь клетками посредством эндоцитоза. Попавшие в клетки полимерные частицы перевариваются в лизосомах, если они способны к биоконструкции, и в результате выделяется включенное в них ФАВ.

Для оптимизации свойств такого полимера-носителя в него вводятся лиофилизующие группы, придающие всей системе растворимость в воде, и группировки - "векторы", которые способствуют направленной доставке полимера в пораженный орган. Для исключения аккумуляции полимера-носителя в организме после выполнения лекарственной системой своей функции в основную цепь полимера могут быть введены гидролизуемые группы, обеспечивающие ее распад в организме до легко выводимых

фрагментов. Большой вклад в разработку таких лекарственных полимерных систем внесли немецкий ученый Х. Рингдорф и чешский ученый И. Копечек. Поэтому часто принципиальную модель такой сложной лекарственной полимерной системы, содержащей в цепи звенья с различными структурными элементами, называют моделью Рингсдорфа-Копечека (рисунок 1).

Модель лекарственного полимера Рингсдорфа-Копечека

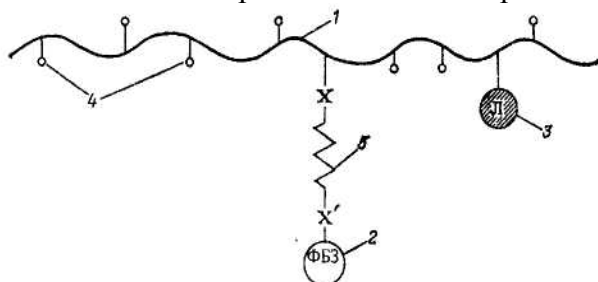


Рисунок 1. (1 – полимер-носитель; 2 - БАВ - остаток биологически активного вещества, Л -лиофилизующая группа, В -группа-вектор, х - группы, способные к гидролизу

Чаще всего в качестве носителей в таких лекарственных системах используют хорошо изученные полимеры, находящие применение в составе препаратов кровезаменителей: декстран, поли-ТЧ-винилпирролидон, поли-N-(2-гидроксипропил)метакриламид, в которые введены звенья или функциональные группы, используемые для связывания БАВ. Содержащиеся в них боковые амидные и гидроксильные группы определяют растворимость в воде всей системы. Группами-векторами могут служить, например, моно- и олигосахара, а также антитела.

Конкретная реализация нацеливающего устройства, видимо, является наиболее проблематичной стороной всей концепции полимерного носителя.

Возможность варьирования структуры полимерного носителя, так же как и различные способы размещения компонентов, допускают благоприятные изменения фармакологических свойств, например, биораспределение, проницаемости мембран, биотрансформации или фармакодинамики.

Обеспечение длительного действия препарата при однократном введении невозможно из-за его быстрого расходования. В то же время увеличить его вводимую дозу нельзя из-за побочной активности. С другой стороны, этого вполне можно достигнуть используя форму лекарственного препарата с контролируемым выделением активного вещества. Кроме того, одним из важнейших направлений разработки новых систем с контролируемым выделением активного вещества является создание систем, целенаправленно доставляющих лекарственное вещество в пораженный орган.

Возвращаясь к использованию для направленного транспорта ЛВ с помощью наночастиц, следует отметить, что вызвать или усилить проникновение НЧ в цитоплазму клеток можно путем присоединения к наночастице участков соответствующих антител, узнающих рецепторами на поверхности клеток, что будет вызвать образование окаймленной ямки и активировать фагоцитоз.

Наночастицы можно заключить внутрь липосом. При добавлении липосом к клеткам и совместной инкубации будет происходить слияние липосомальной мембраны с плазматической мембраной и попадание наночастиц в цитоплазму.

Микроинъекция наночастиц в клетки при помощи нанотрубок и стеклянных микроэлектродов.

1.3 Требования, предъявляемые к носителям лекарственных препаратов

Традиционные лекарственные формы уже не отвечает жёстким современным требованиям, их производство и использование в значительной степени тормозит развитие медицины, фармацевтической науки и индустрии. Современное развитие

исследовательских методов и технологий подготовило основу для создания новых, инновационных ЛФ, не только лишённых многих недостатков, но и способных к направленному транспорту ЛВ в очаг патологического процесса. Кроме того, они способствуют снижению крайне нежелательных побочных эффектов ЛВ, а также их токсичных метаболитов. Некоторые передовые ЛФ позволяют визуализировать процесс диагностики и лечения. В настоящее время методы и технологии, развивающиеся на стыке органической химии и химии высокомолекулярных соединений (полимеров), медицинской и физической химии, инструментальных методов исследований и аналитической химии, молекулярной биологии и молекулярной генетики, позволяют эффективно решать большинство научных и технологических задач, связанных с созданием эффективных ЛФ.

Бурное развитие микро-, нано- и биотехнологий позволяет создавать частицы с заданными свойствами, такими как: размер частиц, свойства «тела» частицы и её поверхности, зависимый «отклик» на местные и удалённые воздействия, а также возможность визуализации действия ЛВ и результатов диагностики [10-11].

В таблице 1 представлены основные требования, предъявляемые к ЛФ, в зависимости от вида заболевания, а также возможные пути решения поставленных задач, с привлечением передовых микро- и нанотехнологий. Одной из наиболее важных задач является оптимизация липофильности транспортных частиц, которая связана с проникновением через биологические барьеры. Способ введения ЛС часто является определяющим фактором в процессе создания новых ЛФ, с учётом возможности выбора средства лечения. Химические и физико-химические свойства ЛС так же накладывают определённые требования и ограничения на состав и конструкцию транспортных частиц и ЛФ в целом.

Таблица 1. Требования, предъявляемые к ЛФ и технологические решения поставленных задач.

Заболевания	Основные требования к ЛФ	Технологические решения
Злокачественные опухоли	Необходимость увеличения эффективности ЛС и снижения его токсичности. Необходимость тканеспецифичности и улучшения степени проникновения в опухолевые клетки.	Наночастицы с размерами от 50 до 200 нм, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы.
Инфекционные заболевания	Необходимость увеличения эффективности и тканеспецифичности. Снижение токсичности. Улучшение степени проникновения в клетки (макрофаги, дендритные кленки и др.) и всасывания через слизистые оболочки ЖКТ. Защита от биодеградации (антигенные пептиды)	Наночастицы различных размеров, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы, а также антиген-содержащие ЛФ.

Метаболические заболевания	Защита от биodeградации (пептиды и протеины). Улучшение всасывания через слизистые оболочки ЖКТ. Контролируемое и непрерывное выделение.	Системы с обратным ответом. Наночастицы и липосомы.
Аутоиммунные болезни	Контролируемая доставка к мишеням иммунной системы и/или к клеткам очага воспаления. Контролируемое и непрерывное выделение.	ПЭГ-содержащие липосомы и наночастицы.
Болевые синдромы	Контролируемое и непрерывное выделение. Улучшение биодоступности для ЦНС.	Липосомы, ЦНС специфичные липосомы и наночастицы, твёрдые липидные наночастицы.
Генетические заболевания	Защита от биodeградации, упаковка ДНК, улучшение клеточного захвата. Специфичность к ядерным внутриклеточным областям.	Катионные наносферы, полимеры, липиды, наногели и нанокапсулы.

Кроме того к полимеру-носителю предъявляется ряд специфических требований, таких как растворимость в воде, нетоксичность и биосовместимость, наличие функциональных групп, к которым в достаточно мягких условиях можно присоединять все входящие в систему блоки (как правило, это группы —ОН, —NH₂, —СНО, —СООН).

Молекулярная масса (ММ) и молекулярно-массовое распределение полимера-носителя определяют длительность циркуляции всей системы в кровяном русле. С одной стороны при необходимости попадания ЛПНД внутрь клеток посредством эндоцитоза полимер-носитель должен иметь достаточно высокую ММ, с другой стороны, для выведения через почки ММ должна быть сравнительно низкой. Экспериментальным путем было установлено, что минимальная ММ полимера-носителя должна быть не ниже 20000, а максимальная - не выше 80000.

Следует отметить, что идеального полимера-носителя, полностью удовлетворяющего всем перечисленным требованиям, пока нет и, вряд ли, он будет синтезирован. Применяемые в настоящее время для направленного транспорта полимерные носители обычно разделяют на два типа: водорастворимые синтетические и природные полимеры и коллоидные системы - полимерные частицы и липосомы.

1.4 Механизм проникновения наночастиц в клетки

Изучение процесса поглощения клетками полимерных лекарств, действующих на молекулярном уровне, является очень важной задачей. До того момента, когда конъюгаты полимера и лекарства вступят в соприкосновение с клеточной стенкой, ему необходимо преодолеть несколько препятствий (например, ретикулоэндотемальную систему (РЭС), клеточную стенку, плазменную мембрану).

Низкомолекулярные соединения могут проникать через мембрану по разным механизмам (диффузия, активный транспорт); высокомолекулярные системы могут проникать внутрь клетки только вследствие эндоцитоза [12].

Эндоцитоз регулирует общее поглощение клеткой экзогенных молекул из окружающей среды с помощью везикул и вакуолей, сформированных из плазматической мембраны. Идея опосредованного полимерами поглощения клеткой не проникающих через мембраны агентов (так называемый обменный эндоцитоз) является одним из важнейших постулатов модели полимерного противоопухолевого лекарства на молекулярном уровне, т.к. эти лекарства начинают повреждать жизненно важные клеточные функции только после интернализации клеткой.

Процесс эндоцитоза обычно подразделяют на две составные части: фагоцитоз и пиноцитоз. Фагоцитоз включает стадию плотного контакта участка плазматической мембраны с поверхностью крупных частиц. Пиноцитозом называют процесс поглощения частиц меньшего размера, растворимых в окружающей жидкости (белков, липопротеинов, гормонов, антител, токсинов и низкомолекулярных веществ) [13].

Пиноцитоз можно рассматривать как главный путь, которым макромолекулы проникают в клетки. В границах этого термина можно выделить минимум три механизма, различающиеся по скорости количеству поглощаемого материала. Далее они перечислены по уменьшению скорости процесса:

- стимулированный пиноцитоз (рецептор-захват);
- адсорбционный пиноцитоз (неспецифическое связывание с клеточной поверхностью сильно заряженных полимеров);
- неадсорбционный пиноцитоз (зависит исключительно от эндоцитирующей активности клетки; это скорость поглощения клеткой окружающей ее жидкости. При этом не достигается ни селективности, ни больших объемов поглощения) [14].

1.5 Получение наночастиц, содержащих БАВ и их свойства

Получение микро- и наночастиц осуществляется химическими, механическими и физико-химическими методами, в числе которых полимеризация, распыление, эмульгирование, коацервация. Материалом для таких частиц могут служить разнообразные природные, полу синтетические и синтетические продукты, в числе которых целлюлоза и ее производные, крахмал и его производные, альгинаты, акриловые полимеры, полилактиды, полигликолиды, белки.

Примером полимеризации является система, в которой метилметакрилат диспергировался в фосфатном буфере путем ультразвуковой обработки. Полученный раствор облучался кобальтовым источником дозой 500 крад до образования твердых частиц. Полимеризация цианакрилата, диспергированного в воде, происходила спонтанно при повышении кислотности [21]. Эмульсионным методом обрабатываемых мицелл синтезированы термо- и рН-чувствительные наночастицы на основе винилпирролидона, акриловой кислоты и N-изопропилакриламида размером около 40 нм для целевого транспорта антигистаминных препаратов.

1.6 Деструкция полимерных носителей

К реакциям деструкции относятся реакции, протекающие с разрывом валентности основной молекулярной цепи и с уменьшением молекулярной массы полимера без изменения его химического состава.

Изучение деструкции дает возможность установить, в каких условиях могут перерабатываться полимеры. Знание механизма и закономерностей деструкции дает возможность усилить или ослабить ее по желанию в зависимости от поставленной задачи.

Химическая деструкция лучше всего изучена и наиболее часто наблюдается у гетероцепных полимеров; она протекает избирательно за счет разрыва связи между углеродом и гетероатомом. Конечным продуктом реакции является мономер. Карбоцепные полимеры, макромолекулы которых не содержат кратные связи, обычно мало склонны к химической деструкции, т.к. связь С-С устойчива к наиболее ходовым

реагентам. Только при очень жестких условиях или наличии в макромолекуле групп, снижающих прочность связей С-С в цепи полимера, происходит химическая деструкция карбоцепных ВМС. (рисунок 2)

По характеру продуктов распада различают деструкцию по закону случая и деполимеризацию. Первый вид деструкции в известной степени напоминает процесс, обратный реакции поликонденсации; при этом образующиеся осколки велики по сравнению с размером мономерного звена. При деполимеризации, вероятно, имеет место последовательный отрыв мономеров от конца цепи, т.е. реакция обратная росту цепи при полимеризации. Эти два вида деструкции могут протекать отдельно или одновременно. Кроме того возможна деструкция по слабой связи, находящейся посередине макромолекулы.

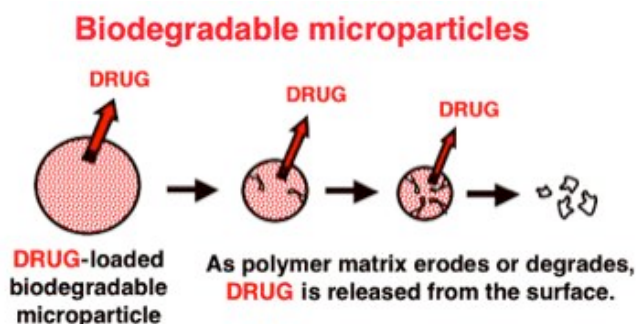


Рисунок 2. Деградация полимера, с высвобождением лекарства

При деструкции по закону случая молекулярная масса полимера обычно падает очень быстро, а при деполимеризации - значительно медленнее. У полиметилметакрилата с молекулярной массой 44000, например, степень полимеризации остаточного продукта практически не меняется до тех пор, пока деполимеризация не прошла на 80%.

Полимеры, как и низкомолекулярные вещества, будучи введенными в организм, могут вести себя по-разному. Во-первых, они могут довольно быстро, быстрее чем за сутки, покинуть организм через почки без каких-либо изменений. Во-вторых, они могут отложиться во внутренних органах и тканях и затем постепенно выделяться из них в течение недель и месяцев, а иногда оставаться там на годы. В этом случае велика вероятность возникновения патологических процессов. В-третьих, некоторые полимеры могут достаточно быстро метаболизироваться в организме (подвергаться биодеструкции), и образовавшиеся фрагменты невысокой молекулярной массы выведутся через почки.

В последнее время появились работы, где в качестве полимерных матриц используются гидрогели на основе сополимеров акриловой и метакриловой кислот. Способность гидрогелей к коллапсу под воздействием внешних условий и изменения pH среды позволяет получить гибкие системы для регулируемого высвобождения и направленного транспорта физиологически активных веществ.

Одним из основных требований к полимер-носителям является их биодegradуемость в организме под действием гидролиза и ферментов. Деструктировать полимеры будут в зависимости от своей структуры. Механизмы гидролитической и ферментативной деструкции полимеров на данный момент мало изучены.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Очистка исходных веществ, растворителей и их константы

Молочную кислоту дважды перегоняли при пониженном давлении, отобрали фракцию с $T_{\text{кип.}} = 395 \text{ K}$ при давлении 15 мм рт. ст. D,L - молочная кислота представляет собой бесцветную жидкость, $T_{\text{пл}} = 291 \text{ K}$, $n_d^{20} = 1,4392$, $d^{15} = 1,249$, $d^{25} = 1,206$.

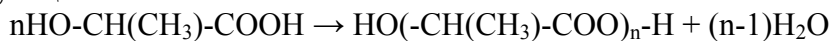
Очистка *бензола* проводили путем кипячения над металлическим натрием и последующей перегонки при атмосферном давлении $T_{\text{кип.}} = 353 \text{ K}$, $n_d^{20} = 1,501$, $d^{20} = 0,879$.

Гексан очищали от примесей простой перегонкой при атмосферном давлении $T_{\text{кип}} = 332 \text{ K}$, $n_d^{20} = 1,375$, $d^{20} = 0,66$.

Растворитель **спирт этиловый** очищали и перегоняли согласно методике [34].

2.2 Синтез полимолочной кислоты

Синтез полимолочной кислоты (ПМК) осуществляли поликонденсацией по следующей схеме:



Синтез проводили в двухгорлой колбе, снабженной ловушкой Дина-Старка и обратным холодильником. В колбу помещали 5 мл молочной кислоты, 0,6 мл эмульгатора Твин-85, 1 мл дистиллированной воды, 25 мл абс. бензола, постоянно перемешивали с помощью механической мешалки. После образования эмульсии добавили 0,1 мл концентрированной серной кислоты и термостатировали при температуре 363 К. Ход реакции контролировали по изменению объема воды в ловушке. Затем продукт поликонденсации высадили в десятикратном избыточном количестве гексана, многократно центрифугировали и высушивали до постоянной массы в вакуумном сушильном шкафу. Получено 3,7 г (82,1%).

Данные элементного анализа:

Вычислено, %: С - 40,00; Н - 6,66; О - 53,33.

Найдено, %: С - 40,08; Н - 6,68; О - 53,39.

2.3 Определение всходов полимолочной кислоты иммобилизованое лекарственное вещество гравиметрическим методом

В начале работы взвесили алюминиевые тигель с точностью ($1 \cdot 10^{-2}$ мг). Затем на каждый тигель наполняли раствором частицы при 80°C температуре в течение 2 часов поставили в сушильный шкаф, после этого тигель опять взвесили.

2.4 Определение степени связи стрептомицина с полимолочной кислотой с вискозиметром Оствальда

Метод вискозиметра основан на изменениях вязкости в жидкостях.

Для выполнения работы прибор сначала хорошенько промывают водой, а затем высушенный вискозиметр закрепляют в зажимах термостата в течении 15 минут. Далее осторожно всасывают раствор через резиновую трубку и наблюдают истечение жидкости. Пускают секундомер в ходе в тот момент, когда мениск проходит и через метку m, а в момент, когда мениск проходит и через метку n, останавливают секундомер и это повторяют три раза (точность 0.02). Затем берут 0.1 г/дл концентрат полимерного раствора и определяют время истечения объема исследуемой жидкости.

После того, как определили вязкость исходного полимолочной кислоты, в него добавляют лекарственные вещества (0,002 г) и определяют вязкость.

Определение коэффициента внутреннего трения жидкости вискозиметром Оствальда при $298 \pm 0,1 \text{ K}$.

2.5 Исследование деструкции полимолочной кислоты

Навески образцов полимолочной кислоты с «Стрептомицин 0,100 г поместили в химические стаканы и прилили в один стакан 10 мл дистиллированной воды (рН 5.3), а в другой 10 мл буферного раствора (рН 7.4) и оставили набухать на 24 часа. Затем образцы растворили при нагревании до 333 К. Нерастворившиеся частицы отделили фильтрованием. Вискозиметры установили в термостате, нагретом до 310 К, и через широкое колено вискозиметров залили по 7 мл исследуемых растворов. После 20-ти минутного термостатирования проводили первое изменение времени истечения

испытываемых растворов. Серию измерений осуществляли через определенные промежутки времени.

Для определения вязкости раствора полимера измеряли время истечения равных объемов раствора (τ) и растворителя (τ_0) через капилляр вискозиметра при температуре 298 К.

Относительная вязкость рассчитывали по формуле:

$$\eta_{\text{уд}} = \frac{\tau - \tau_0}{\tau_0} = \frac{\tau}{\tau_0} - 1$$

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Одной из быстро развивающихся отраслей фармацевтической промышленности является создание новых лекарственных форм пролонгированного действия на основе полимерных носителей, обеспечивающих направленный транспорт в орган-мишень.

Для достижения этой цели использован следующий технологический прием, обеспечивающий оптимальные условия транспорта БАВ в орган-мишень - использование биodeградируемой системы доставки, состоящей из комплекса лекарства и полимерного вспомогательного вещества, способного к биodeградации с заданной скоростью.

В качестве лекарственного средства выступает «Стрептомицин». Стрептомицина сульфат (*Streptomycin sulfas*) — антибиотик широкого спектра, продуцируемый *Actinomyces globisporus streptomycini (griseus)*, белый горьковатый порошок. Его эмпирическая формула $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$. Стрептомицин открыл в 1943 г. S.A. Waksman (Селман Ваксман, Нобелевская премия 1952 г. "за открытие стрептомицина — первого эффективного противотуберкулёзного препарата"). В России исследования фармакологических свойств антибиотика были проведены в 50-60-х годах. Стрептомицин хорошо растворяется в воде, но в спиртах, хлороформе и эфире растворимость низкая. Этот препарат стабилен в кислой среде, однако при нагревании сильная кислота и щелочь разрушается. Структурная формула Стрептомицина указана на рисунке 1.

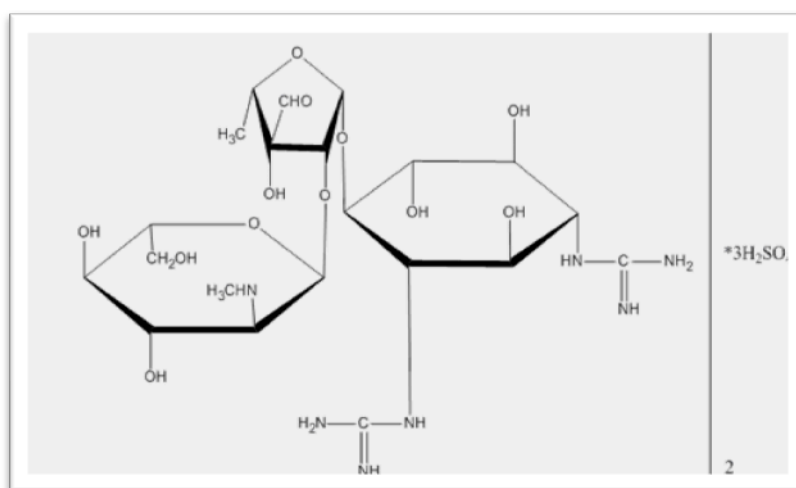


Рисунок 3. N-метил- α -L-глюкозамидо- β -2-стрептозидострептидин

Выбор полимерной основы частиц, используемых в качестве носителей ЛВ в клетку-мишени, во многом определяется составом и строением лекарственного препарата. Наличие в молекулах полимера и «Стрептомицин» гидроксильных и карбоксильных групп, а также ненасыщенных связей и гетероатомов ЛП способствует образованию водородных, донорно-акцепторных, диполь-дипольных взаимодействий и позволяет получить новые лекарственные формы в виде нанокapsул и наночастиц.

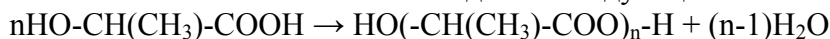
В рамках работы по уменьшению терапевтической дозы и повышению эффективности «Стрептомицин» создана новая система на основе природного полимера – полимолочной кислоты.

Получение полимолочной кислоты.

В рамках работ по созданию новой системы коллоидного носителя были получены НЧ из полимолочной кислоты. Показано, что при создании качественного продукта главенствующую роль играет концентрация молочной кислоты, выбор эмульгатора и соотношение органическая/водная фаза. Образование НЧ зависит от скорости диффузии органического растворителя в водной фазе, что оказывает влияние на преципитацию полимера.

Первоначальная попытка связать "Стрептомицин" с молочной кислотой в процессе ее поликонденсации не удалась, т.к. даже следовые количества катализатора серной кислоты приводят к необратимым изменениям " Стрептомицин ". Поэтому нами был проведен ряд экспериментов по *связыванию уже* готового полимера с лекарственным препаратом и его последующим суспендированием в водную фазу.

Образование полимолочной кислоты идет по следующей схеме:



В качестве эмульгаторов были опробованы поливиниловый спирт (ПВС), Твин-85, крахмал. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Суспендирование полимолочной кислоты.

№ опыта	Соотношение органической и водной фазы (г/г)	Содержание эмульгатора относительно мономера, %	Продолжительность процесса, ч	Образование суспензии	Устойчивость суспензии, ч
Эмульгатор - ПВС					
1	10:1	15	3,5 ;	—	-
2	20:1	30	3,5	+	15
Эмульгатор - Твин-85					
3	15:1	15	3	+	12
4	25:1	12	2,5	+	24
Эмульгатор - крахмал					
5	20:1	30	3	—	-

Как видно из представленных в таблице данных наиболее подходящими эмульгаторами для исследуемой системы являются ПВС и Твин-85. при использовании крахмала, даже в условиях минимальной доли дисперсной фазы и повышенного содержания эмульгатора добиться эмульсии, достаточно стабильной для протекания поликонденсации в гетерогенных условиях не удалось. При использовании ПВС в качестве эмульгатора наиболее стабильная эмульсия образовалась при сильном диспергировании и содержании эмульгатора более 30% от массы мономера, что весьма неэкономично.

Оптимальной с точки зрения стабильности эмульсии является соотношение органическая фаза : вода = 25 : 1 при использовании в качестве эмульгатора Твин-85 при его содержании в системе не менее 12%.

Ниже приведены данные о количественном содержании компонентов в опытах 2, 3, 4 (Таблица 3).

Таблица 3. Соотношения исходных реагентов.

Реагент, ' № опыта	2	3	4
Молочная кислота	5 мл	5 мл	5 мл
Бензол	20 мл	15 мл	25мл
Вода	1 мл	1 мл	1 мл
Эмульгатор	1,5 мл	0,75 мл	0,6 мл

По количеству выделившейся воды в результате реакции поликонденсации можно судить о степени завершенности процесса. Кинетические кривые, представленные на рисунке 12. Максимальной степени превращения удалось достичь при соотношении реагирующих компонентов, взятых опыте 4. Степень завершенности реакции составляет 79%, процесс длится 2,5 часа. За аналогичный период времени при использовании ПВС

удаётся получить лишь 45% ПМК. Таким образом, применение Твин-85 не только позволяет получить устойчивую эмульсию, но и сократить продолжительность поликонденсации.

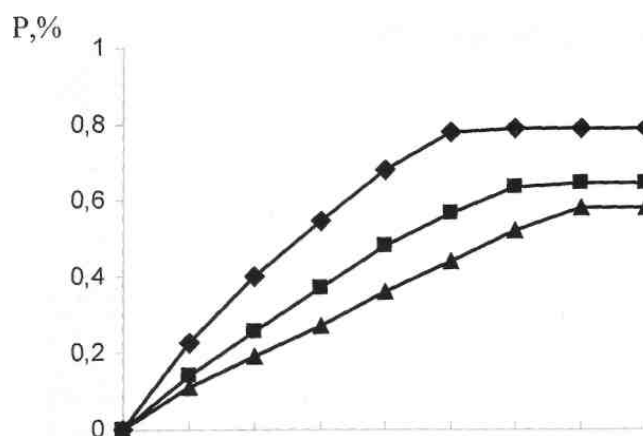


Рисунок 4. Кинетика процесса поликонденсации молочной кислоты

опыт №4
опыт №3
опыт №2

Важное значение для проникновения полимерного наночастицы, иммобилизованного ЛВ, в клетку является размер наночастиц. Размеры частиц не должны превышать 1000 нм, тогда они легко проникают в кровяное русло и способны циркулировать даже в мелких капиллярах. В связи с этим нами сделаны электронно-микроскопические снимки образца полимолочной кислоты с помощью атомно-силового микроскопа JEOL-5400 (рисунок 5). На полученных снимках видно, что размеры частиц не превышают 200 нм, что удовлетворяет требованиям к носителям ЛВ в инъекционной форме.

Электронно-микроскопические снимки частиц ПМК

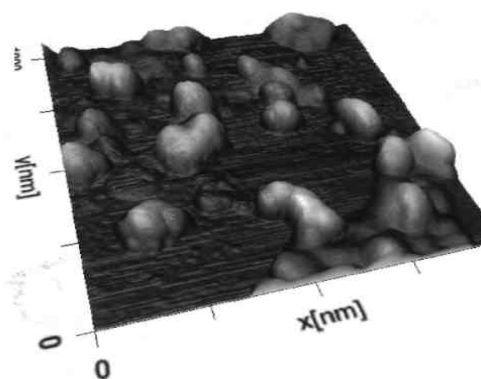
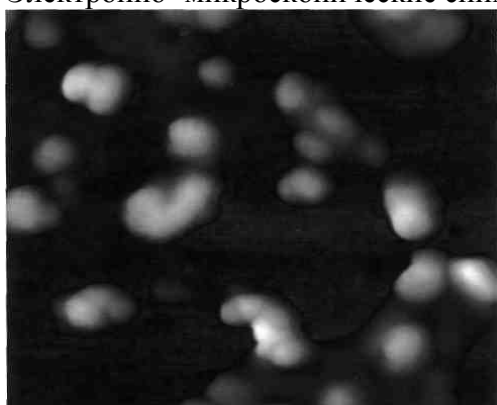


Рисунок 5.

Электронно-микроскопические снимки полученных образцов свидетельствуют об узком распределении по размеру и том, что агрегация частиц практически отсутствует.

Получение комплекса полимер : лекарство.

На сегодняшний день известно три основных способа иммобилизации лекарственного вещества в полимерные наночастицы: ковалентное присоединение ЛВ к полимеру до получения НЧ или аналогичное присоединение к поверхности частиц; адсорбция ЛВ на поверхности предварительно полученных наночастиц; включение ЛВ в полимерную

матрицу в процессе получения частиц. Первый способ не нашел широкого применения вследствие того, что ковалентное присоединение ЛВ к полимеру меняет его химическую сущность и может привести к изменению биологической активности. Использование третьего способа ограничено применением в качестве катализатора поликонденсации серной кислоты, даже следовые количества которой приводят к необратимым изменениям лекарственного средства. Поэтому в настоящем исследовании использован метод адсорбции ЛВ на заранее полученные НЧ полимолочной кислоты.

С целью оптимизации включения ЛВ в наночастицы, полученные из ПМК, концентрацию «Стрептомицин» в сорбционном растворе варьировали в пределах 0,39-6,2 моль/л, при этом концентрация ПМК во всех растворах была одинаковой и составляла 5,9 мг/мл. Процесс адсорбции включал 2-х часовое инкубирование «Стрептомицин» в дисперсный раствор НЧ ПМК. Наночастицы, иммобилизованные ЛВ отделяли от несвязанного «Стрептомицин» методом центрифугирования. Содержание несвязанного ЛВ определяли спектрофотометрически.

В получении полимерного комплекса лекарственных веществ важное место занимает определение степени связи полимера с ЛВ. Для этого мы использовали вискозиметрическим методом (1- графика).

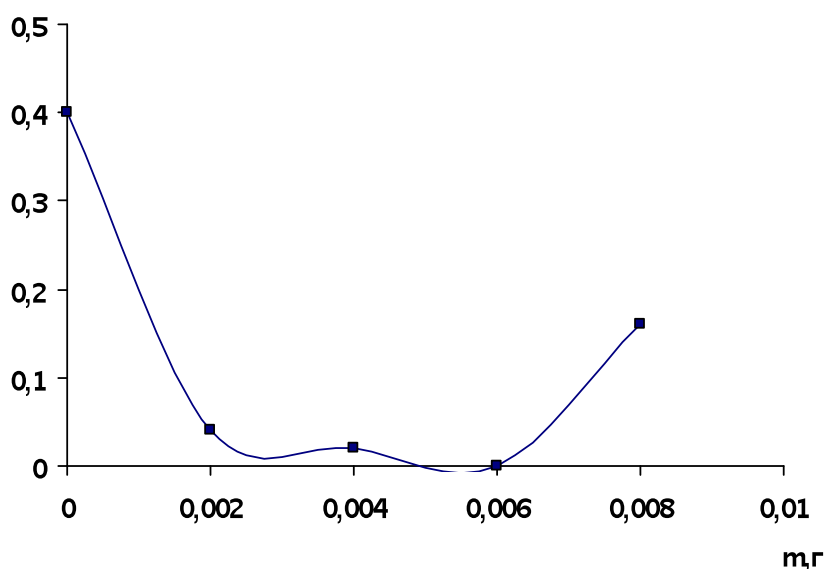


График 1. Зависимость вязкости полимерного комплекса полимолочной кислоты с лекарственными веществами на массу лекарства

Как мы видим из графика в результате взаимодействий полимера с ЛВ образуется поликомплекс, так как вязкость жидкость снизилась. Расчитав ЛВ, которое понадобилась для титрования можно определить степень связи между полимером с ЛВ и оно составила 40%.

Всходы синтезированных наночастиц определили гравиметрическим методом и оно составляет 82,5%.

Деструкция полимерных комплексов

В большинстве случаев ЛП химически не связаны с полимерными носителями, и высвобождение представляет собой физический процесс. Растворение полимерных композиций в организме происходит за счет деструкции полимера, а скорость выделения лекарственного вещества определяется в основном скоростью распада твердой матрицы, а диффузия препарата играет меньшую роль. Сроки высвобождения ЛП регулируются путем изменения соотношения ЛП и полимера, а также путем включения в структуру системы различных модификаторов выхода.

Способность полимера к биодеструкции определяется его химическим строением, в том числе микроструктурой, и специфичностью тех ферментов, с которыми он

контактирует. Деструкция, т.е. разрыв связей в главной цепи, может проходить по механизму последовательного отщепления по одному мономерному звену с конца цепи. Процесс может оборваться, если в цепи попадает мономер с отличной от остальных химической или пространственной структурой. Другой механизм заключается в расщеплении полимерной цепи на фрагменты по случайному закону или по связям между остатками, специфичными для данного фрагмента.

С этой целью нами было изучено влияние природы и рН среды на изменение относительной вязкости полимерных образцов от времени в условиях, моделирующих биологические. Биодеструкция полимерного комплекса изучали вискозиметрическим методом при 310 К температуре. (график 2) Измерение относительной вязкости полимеров осуществлялось вискозиметрическим методом. Из графика уменьшение вязкости растворов полимеров является прямым доказательством уменьшения молекулярной массы вследствие деструкции.

После этого времени вязкость полимерного раствора резко повышается это объясняется образованием одноименных зарядов в результате деструкций. Поэтому сегодня мы исследуем дальнейшее прохождение деструкции.

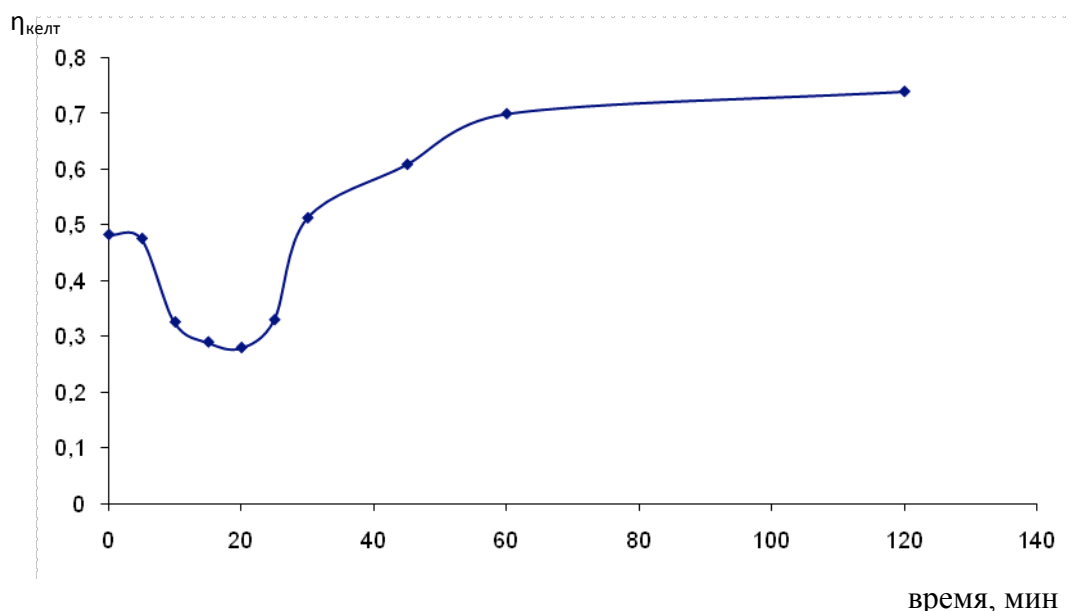


График 2. Деструкция стрептомицина иммобилизованное полимолочную кислоту

Проблема биодеструкции полимерных микро- и наночастиц имеет несколько аспектов. Частицы должны быть устойчивы, в частности, не выделять ФАВ при хранении и в ходе циркуляции в кровотоке, если они специально для этого не предназначены. Попадая в клетку, микро- и наночастицы должны постепенно деструктурировать. Оптимальная скорость деструкции зависит от ряда факторов. Если ФАВ механически включено в массу наночастиц, то скорость деструкции определяет скорость подачи ФАВ. Для физиологических веществ, сорбированных на поверхности полимерных частиц, скорость его высвобождения намного выше скорости деструкции, и такие частицы обычно выделяют ФАВ в ходе циркуляции. Физиологически активные вещества, химически связанные с наночастицами, могут отщепляться в клетке или кровотоке в ходе деструкции полимерных частиц, хотя отщепление ФАВ может опережать деструкцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4. Проведен литературный обзор по теме «Носители лекарственных препаратов на основе природных полимеров», показавший перспективность исследования и получения наночастиц лекарственных препаратов на основе природных полимеров. В связи с этим нами проведен синтез наночастиц полимолочной кислоты. Для чего был проведен ряд

экспериментов, позволивший подобрать оптимальные условия для синтеза наночастиц, размер которых составил 100-200 нм.

5. Показано, что при создании качественного продукта главенствующую роль играет концентрация молочной кислоты в органической фазе, выбор эмульгатора и соотношение органическая/водная фаза. Оптимальной рецептурой явилось использование в качестве эмульгатора Твин-85, соотношение органическая фаза : вода = 25 : 1. Выход полимера от теоретически возможного составил 79 %.

6. Для получения лекарственного комплекса в настоящем исследовании использован метод адсорбции ЛВ на заранее полученные НЧ полимолочной кислоты. Изучено влияние рН среды на изменение относительной вязкости полимерных образцов от времени в условиях, моделирующих биологические. В слабокислой среде деструкция полимолочной кислоты идет медленнее, чем в слабощелочной. Это говорит об устойчивости наночастиц в кровяном русле. Определили всходы полимолочной кислоты в которую иммобилизовали лекарственное вещество гравиметрическим методом, он составляет 82.5% . Определили степень связи полимера с лекарственным веществом, примерно 40%.

7. Биодеструкцию полимерного комплекса исследовали вискозиметрическим методом. Биодеструкция стрептомицина иммобилизованного в полимолочную кислоту длится 25 минут.

Список используемой литературы

1. Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Исаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. - Алматы: Комплекс. - 2000. - 212 с.
2. Бучаченко А.Л., Далидчик Ф.И., Ковалевский С.А, Шуб Б.Р. // Успехи химии. - 2001. - Т. 70. - № 7. - С. 611.
3. Далидчик Ф.И., Ковалевский С.А, Шуб Б.Р. // Успехи химии. - 2001. -Т. 70. -№ 8. -С. 715.
4. Бучаченко А.Л. // Успехи химии. - 2003. - Т. 72. - № 5. - С. 419.
5. Kreuter J. Colloidal Drug Delivery Systems. - New York: Marcel Dekker. -1994.-344 p.
6. Гуляев А.Е., Ермекбаева Е.А., Кивман Г.Я., Радченко Т.Г., Шерстов А.Ю., Ширинский В.Г. // Химико-фармацевтический журнал. - 1998. -№8.-С. 14-18.
7. Sakaguchi H., Serizawa T., Akashi M. // J. Nanosci. Nanotechnol. - 2006. -У. 6.-Р. 1124-1127.
8. Nahar M., Dutta T., Mumgesan S. et al. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. -2000. -V.7. - P. 289-318.
9. Штильман М.И. // Соросовский образовательный журнал. - 1998. -Т. 5.-С. 23-27.
- Ю.Euliss L.E., DuPont J.A., Gratton S., DeSimone J.// Chem. Soc. Rev. - 2006. -V.2. P. 95-104. 1 I.Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnological applications in medicine. // Curr. Opin. Biotechnol. 2007. - V.1. - P. 26-30.
- 12.Платэ Н.А.,Васильева А.Е. // Химико-фармацевтический журнал. -1980.-Т. 14. - №7.-С. 29-32.
- 13.Рингсдорф Г., Шмидт Б. // Химико-фармацевтический журнал. - 2002. - №7. - С. 43-47.
- 14.Даирбекова А. Ж., Рахимов К.Д., Гуляев А.Е. Модификация поверхностей носителей. - Алматы. - 2003. - 213 с.
- 15.Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ. - М.- 1998.-318 с.
- 16.Seymour L. V. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. - 1992. - V.6. - P. 135- 187.
- 17Jain R. K. //Cancer Metastasis Rev. - 1987. - V.6. - P. 559-593. 18.Allen T.M., Hansen C // Biochim. Biophys. Acta. - 1991. V.12. - P. 133-141.
- 19.Torchilin V.P., Omelyanenko V.G., Papisov M.I., et al. Biochim. Biophys. Acta.-1994. V.9.-P. 11-20.
- 20.Torchilin V.P., Shtilman M.I., Trubetskoy V.S., et al. Biochim Biophys

- Acta.- 1994. V.14.-P. 181-184.
21. Douglas S.J , Davis S.S., Ilium L.// Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst. -1987.-№3.-P. 233-238.
22. Engwicht A., Muller B.W.// Eur.J.Pharm.Bopharm. -1996. - № 42. - P.59.
23. Thies C, Arshady R Microsheres, Microcapsules & Liposomes. - London: Citus Books. - 1999.-515 p.
25. Oppenheim R.C.// Int. J. Pharm. - № 8. - 1981. P. 217-234.
26. Quintanar-Guerrero D., Allemann E., Dolker E.// Int. J Pharm. - № 143. - 1996.-P. 133-141.
27. Zhang Y., Jang W.// Int. J. Pharm. - 2008. - V. 257. P. 18-22.
28. McDaniel C.W.//Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioactiv. Mater. - 1998. - V. 34. -P. 443.
- Borchard G, Kreuter J. // J. Drug Targeting. - 1993. - №1. P. 15-19.

О себе

Я, Шарип Айгуль Сарсенбековна ученица 10-ого класса Карагандинской областной специализированной школы-интернат для одаренных детей. Пишу проект на тему «Носители лекарственных препаратов на основе природных полимеров» уже 2 года. Я считаю это тема актуально, так как есть возможность применение в клинической практике изделий на основе синтезированных материалов. Важной областью применения полимерных лечебных полимеров в медицине является их использование при лечение туберкулеза, и конечно вы знаете что каждый 20 минут на планете от этой болезни умирает один человек. Конечно не всю, но частично можно решить проблему используя полимерные наноносители.

Работа над проектом заинтересовала меня к нанотехнологиям, наномедицине и к полимерным технологиям.

Я работала совместно с руководителями из Карагандинского государственного университета имени Е.А. Букетова. Большое влияние оказала Жумагулова Гулжан Сахановна, учитель химии Карагандинской областной специализированной школы-интернат для одаренных детей. Она усердно помогало меня в течении всего написание данной работы.

Непосредственно научным руководителем работы является Жапарова Ляззат Жанылбековна Ph докторант химических наук. Работая вместе мы определили тему данной работу и провели литературный обзор по теме «Носители лекарственных препаратов на основе природных полимеров», показавший перспективность исследования и получения наноносителей лекарственных препаратов на основе природных полимеров. Также работая в лабораториях сделали основную часть работу т.е. экспериментальную часть данной работы и сделали выводы, сравнивая ранее исследованиями по созданию принципиально новых лекарственных форм препаратов растительного происхождения в виде наночастиц. Не маловажную роль играет сам декан химического факультета Карагандинского государственного университета имени Е.А. Букетова.

Я участвовала с данной работой в разных научных соревнованиях.

Я очень хочу участвовать в вашей конференций, так как готовилась к нему больше месяца, и думаю это очень перспективно для продолжения работы в дальнейшем. Так как я надеюсь реализовать данную работу в будущем.

Благодарю за такую возможность!!!