

УДК 615.2 + 544.77

## ДИНАМІКА ВИВІЛЬНЕННЯ БІЛОГО СТРЕПТОЦИДУ ІЗ ПОЛІМЕРНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПЛІВКИ

**М. В. Мельник, О. Я. Попадюк, С. М. Геник, Д. О. Мельник**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра загальної хірургії; кафедра хімії фармацевтичного  
факультету; кафедра біологічної та медичної хімії з курсом  
фізколоїдної та біонеорганічної хімії;  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Адаптовано загальний метод виявлення сульфаніламідних препаратів до кількісного контролю виявлення білого стрептоциду, що вивільняється із полімерної лікарської плівки. Метод розроблено з використанням бутанолу для екстракції утвореного в реакції барвника.*

**Ключові слова:** білий стрептоцид, антибактеріальна дія, дипольний момент, полімерна лікарська плівка, оптична густина розчину, калібрувальний графік, ступінь набрякання плівки.

Полімерні лікарські плівки знаходять дедалі більше застосування в медицині як ефективний метод доставки лікарського препарату і виконувати основне завдання – поступово вивільнювати препарат з метою його пролонгованої дії [1].

Метою даної роботи було дослідити як вивільнюється із полімерної лікарської плівки відомий своїми лікувальними властивостями білий стрептоцид. Вибір білого стрептоциду обумовлений тим, що в наш час, коли відома велика кількість сульфамідних препаратів, підтримання постійної концентрації найпростішого із препаратів цього ряду дає необхідний ефект [2]. Саме введення в полімерну плівку білого стрептоциду дозволяє забезпечити пролонговану дію цього препарату.

Спосіб введення діючих речовин має важливе значення. Для оцінки активності білого стрептоциду у вигляді суспензійно-емульсійної мазі використовували метод дифузії в агар в середовищі тест-штамів [3]. Розроблений нами метод дозволяє контролювати його вміст білого стрептоциду в рідині над досліджуваною плівкою спектрофотометричним методом. Серед методів кількісного визначення сульфамідних препаратів відомі колориметричні методи, які ґрунтуються на утворенні забарвлених продуктів взаємодії первинної аміногрупи із нітритом натрію та подальшою реакцією утвореного діазопродукту із 2-нафтолом і появою азобарвника [4]. Нами було адаптовано загальний метод виявлення сульфаніламідних препаратів до кількісного контролю виявлення білого стрептоциду. Враховуючи, що білий стрептоцид є водонерозчинним препаратом, метод було розроблено з використанням бутанолу для екстракції утвореного в реакції барвника.

Стрептоцид давно відомий своєю антибактеріальною дією, яка базується на здатності його молекул заміщувати *p*-амінобензойну кислоту в процесі синтезу вітамінів бактеріями і припиняє їх подальше розмноження.

Порівняння будови молекул *p*-амінобензойної кислоти і стрептоциду дає можливість краще зрозуміти принцип його дії. Дослідження будови цих молекул ми проводили на основі даних квантово-хімічного моделювання геометрії даних речовин, які визначали напівемпіричним методом AM1, та електронній будові, і розраховувалось *ab initio* методом в базисі 6-31G\*\*.

Моделювання геометрії обох сполук показало практично однакові параметри обох молекул, а саме – відстань між атомом Нітрогену аміногрупи та атомами Оксигену карбонільної і сульфанільної груп. Ця відстань для *p*-амінобензойної кислоти складає 6,48Å та 6,38Å, а для стрептоциду 6,48Å та 6,48Å. Проте слід також відзначити, що атоми Оксигену сульфанільної групи знаходяться не в одній площині з фенільним кільцем, як атоми Оксигену карбоксильної групи. Однак, це не має вирішального значення і за своєю геометричною будовою стрептоцид може легко замінювати *p*-амінобензойної кислоти в біохімічних процесах.

Розподіл заряду на атомах у цих молекулах є доволі подібним (рис.1). Заряд на атомах Нітрогену аміногрупи та атомах Оксигену карбонільної і сульфанільної груп в обох молекул є практично однаковим. Найбільша різниця в заряді на атомі Карбону фенільного кільця сполученого з аміно- чи сульфанільною групою, проте даний атом є не реакційно здатним впливати на реакційність цих молекул.

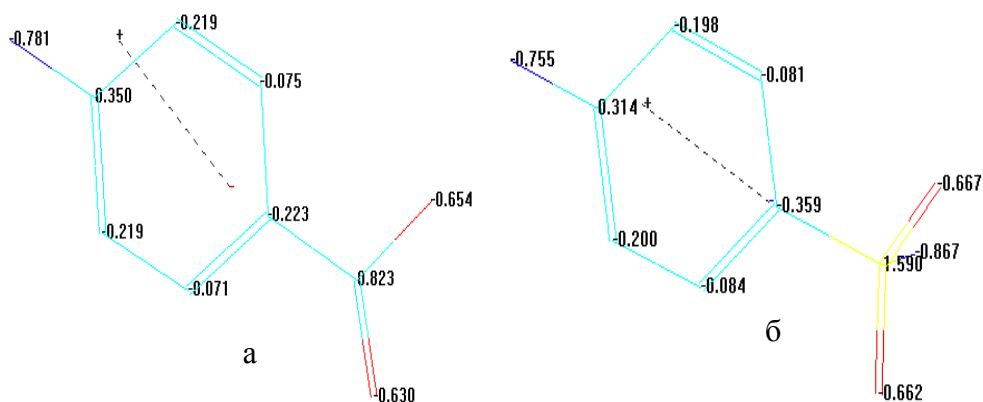


Рис.1. Заряд на важких атомах (всі крім Гідрогену) *p*-амінобензойної кислоти (а), стрептоциду (б) та дипольний момент цих молекул показаний пунктирною лінією

Такий розподіл зарядів впливає на дипольний момент цих молекул і складає 4,909 Д для *p*-амінобензойної кислоти та 6,872 Д для стрептоциду. Більший дипольний момент стрептоциду створюється за рахунок значного негативного заряду сульфанільної групи, що призводить до збільшення його розчинності в полярних розчинниках, таких як вода.

Форма та енергії молекулярних орбіталей обох досліджуваних молекул є приблизно однаковою (рис.1), проте в молекулі стрептоциду енергія верхньої занятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) є дещо нижчою, а нижньої вакантної молекулярної орбіталі (НВМО) є вищою в порівнянні з аналогічними орбіталями п-амінобензойної кислоти, що впливає на абсолютне значення жорсткості цих сполук  $\eta = \frac{1}{2}(E_{НВМО} - E_{ВЗМО})$ . Для п-амінобензойної кислоти  $\eta = 5,521$ , а для стрептоциду  $\eta = 5,834$ .

#### Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження були синтезовані нами полімерні лікарські плівки на основі желатину, полівінілового спирту (ПВС), молочної кислоти та оксиду цинку (1:1:1:0,15), в який було внесено 1г білого стрептоциду. Зразок плівки поміщали у склянку із дистильованою водою і паралельно в сироватку крові. Відбір проби проводили через 1 годину, 1, 2, 4, 7 діб. Одночасно із відбором розчину визначали ступінь набрякання досліджуваної плівки.

Полімерні плівки готували змішуванням композиції желатини, полівінілового спирту (ПВС), молочної кислоти та оксиду цинку (1:1:1:0,15) у воді при нагріванні в мікрохвильовому опроміненні. Перед виливанням на фторопластову підложку було внесено 1г білого стрептоциду. Із отриманої плівки були вирізані квадрати масою 0,2 г які, зважувались, поміщались у серію склянок з 10 мл дистильованої води чи сироватки крові. Через певні проміжки часу відбирались проби досліджуваного розчину (0,25 мл) та проводили зважування досліджуваних зразків на аналітичній вазі AD 200 після висушування їх з допомогою фільтрувального паперу.

Вимірювання оптичної густини відібраної проби розчину проводили на спектрофотометрі КФК-2МП. Для приготування забарвленого розчину досліджувану пробу вносили в мірну колбу на 25 мл і додавали поступово 0,4 мл HCl 0,1M, 0,4 мл NaNO<sub>2</sub> 0,3 мл NaOH 0,1M та 0,2 мл β-нафтолу і долили водою до мітки. Для одержання розчину порівняння була отримана полімерна плівка без білого стрептоциду і з нею були проведені всі операції, як і для досліджуваної плівки. Вимірювання оптичної густини проводили при довжині хвилі 520 нм.

Табл. 1. Результати дослідження вмісту білого стрептоциду у воді та сироватці крові

№	час	у воді		у сироватці крові	
		D	ст.наб.	D	ст.наб.
1	0,041667	0,019	148	0,01	121,5
2	1	0,038	151	0,043	185
3	2	0,075	112	0,043	163
4	4	0,082	99,5	0,058	199
5	7	0,075	85	0,043	182,5

Для побудови калібрувального графіка були приготовлені стандартні розчини (40 мг в 5 мл спирту), які розчиняли в 5, 10, 20 раз. Вимірювання оптичної густини отриманих розчинів та побудова калібрувального графіка показало пряму залежність та відповідність закону Бугера. Статистична обробка отриманих результатів підтвердила достовірність методу та можливість використання його для виявлення в розчині концентрації білого стрептоциду.

Результати дослідження, наведені в табл.1, свідчать про поступове збільшення концентрації стрептоциду у воді, яке досягає свого максимуму на другу добу і в подальшому залишається майже незмінним і на протязі семи діб. В цих же умовах вивільнення білого стрептоциду в сироватці крові є майже однаковою в першу добу і не змінюється на протязі семи діб (рис.1).

В той же час ступінь набрякання у воді досягає свого максимуму за одну годину і в подальшому практично не збільшується, а з часом спадає. У сироватці крові ступінь набрякання досліджуваної плівки вищий, ніж у воді (рис.2).

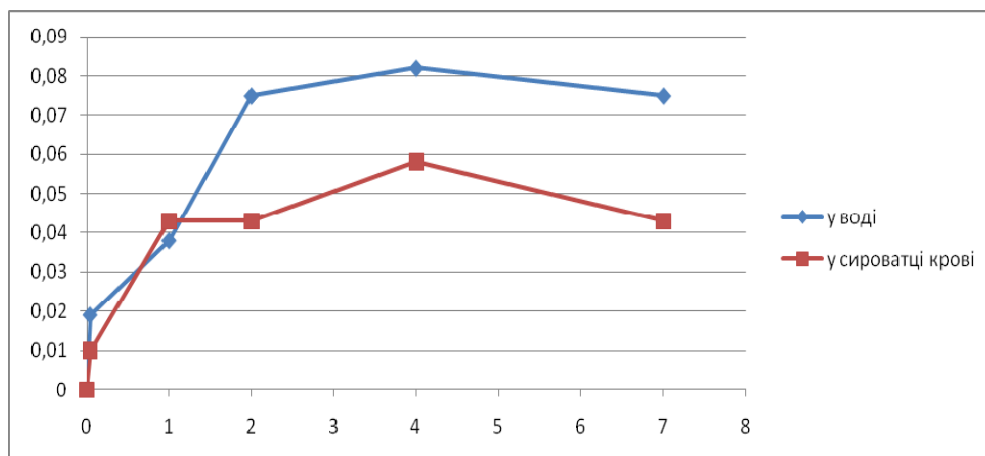


Рис.1 Залежність вмісту білого стрептоциду в зразку плівки від часу експозиції

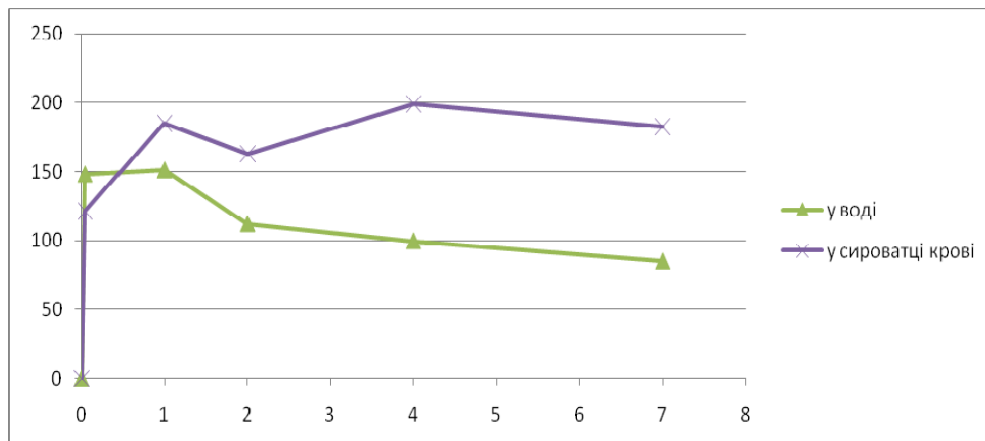


Рис. 2. Залежність ступеня набрякання плівки від часу експозиції

**Література**

1. Давтян Л. Полимерные материалы и медицинские пленки / Л.Давтян // Ліки України. – 2000. – №7-8. – С. 52-55.
2. Біологічні дослідження присипки «Пропоцид» / О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов, Л.В.Яковлева // Вісник фармації. – 2008. – В.3(55). – С. 64-68.
3. Вплив способу введення діючих речовин на антимікробну активність препарату / Л.Л.Давтян, Т.Ф.Оліфірова, С.В.Бірюкова, О.Б.Колоколова // Фарм.ж. – 2010. – №5-6. – С. 52-54.
4. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія / В.П.Крамаренко. – К.: Вища школа. – 1995. – С. 258.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 10.09.2011 р.*

*Рекомендовано до друку докт.мед.наук, професором Ерстенюк А.М.*

**DYNAMICS OF FREEING OF WHITE STREPTOTSID FROM POLYMERIC MEDICAL TAPE**

**V.M. Mel'nyk, O. I. Popadiuk, S. M. Genyk, D. O. Mel'nyk**

*Ivano-Frankivs'k national medical university; department of general surgery; department of chemistry of pharmaceutical faculty; department of biological and medical chemistry with the course of phizcoloid and biononorganic chemistry; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galitsca st., 2*

*The general method of exposure of sulfanilamid preparations is adapted to the quantitative control of exposure of white streptotsid that frees oneself from polymeric medical tape. A method is developed with the use of butanol for extraction of formed in the reaction of dye.*

**Key words:** *white streptotsid, antibacterialna action, dipolniy moment, polymeric medical tape, optical density of solution, calibrate graph, degree of edema of tape.*