

ЦИНКОКСИДНЫЕ КОМПОЗИТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДОКСОРУБИЦИН

А.А. Мирзоян, Э.Р. Аракелова, З.М. Фармазян, С.Л. Григорян

Национальный политехнический университет Армении

Получены цинкоксидные композиты противоопухолевого препарата доксорубицин (DOX) методом DC-магнетронного осаждения наноразмерных плёнок оксида цинка на поверхность препарата в виде покрытий и композиционных плёнок. Результаты ранних исследований показали, что цинкоксидные композиты хелатов салицилиден аминокислот в виде покрытий и композиционных пленок с поливиниловым спиртом показывают значительно более высокую (в 2 ... 2,5 раза) противоопухолевую активность и меньшую токсичность по сравнению с исходными соединениями. Настоящая работа посвящена формированию цинкоксидных композиций противоопухолевого препарата DOX с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью. Показана более высокая (в 2 раза и более) противоопухолевая активность и значительно низкая токсичность цинкоксидных композиций DOX по сравнению с исходным препаратом.

Ключевые слова: оксид цинка, магнетронное распыление, мишень, доксорубицин, композиты, противоопухолевая активность.

Введение. Успехи в развитии нанотехнологии в области медицины предоставили ученым новые возможности для выявления и лечения злокачественных новообразований с использованием наночастиц с линейными размерами от единиц до сотен нанометров для взаимодействия их с биологическими системами на молекулярном уровне. Применение наночастиц, конъюгированных с различными функциональными молекулами, включая противоопухолевые лекарства, внесло значительный вклад в лечение раковых заболеваний. Увеличение избирательности в достижении лекарством тканемишеней и эффективность доставки лекарственных средств являются важнейшими задачами в онкологии. Лекарство должно быть доставлено избирательно в опухоль с минимальным повреждением здоровых тканей.

В настоящее время наночастицы находят широкое применение для транспорта лекарственных веществ, молекулярной диагностики и в качестве биологических сенсоров и анализаторов [1 - 3].

Наночастицы могут быть разделены на следующие группы:

- наночастицы, содержащие органические, полимерные молекулы в качестве основного структурного элемента;
- наночастицы, содержащие в основе неорганические вещества, обычно металлы, оксиды металлов.

Наночастицы металлооксидов, в частности оксида цинка, получили широ-

кое распространение в медицине благодаря их особым оптико-электрическим свойствам, в связи с возможностью управления его сопротивлением в широких пределах: $3 \cdot 10^{-4} \dots 2 \cdot 10^{11}$ Ом·см, а также фотокаталитической, антибактериальной и противоопухолевой активности, которую они проявляют при размере наночастиц порядка 20 нм и ниже [4 - 6].

Важными проблемами при использовании нанотерапевтических лекарств являются побочные эффекты; минимизация потенциальной токсичности наночастиц; предотвращение побочных эффектов, связанных с возможностью наночастиц проникать через гематоэнцефалический барьер, и многие другие. Проведенные нами исследования по осаждению тонких плёнок оксида цинка методом ДС-магнетронного распыления цинковой мишени на хелатах салицилиден аминокислот (DL-тирозина, β-фенил-α-аланина, ω-аминокапроновой кислоты) с выраженными антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами показали, что цинкоксидные композиты в виде покрытий и композиционных плёнок с поливиниловым спиртом (ПВС) обладают в 2 и 2,5 раза большей противоопухолевой активностью и значительно меньшей токсичностью по сравнению с исходными соединениями [7-10]. Исходя из этого, определённый интерес представляет осаждение тонких плёнок ZnO на поверхность противоопухолевых препаратов с целью увеличения их противоопухолевой активности и снижения токсичности.

Целью работы являлось получение цинкоксидных композиций известного в практике химиотерапии противоопухолевого препарата доксорубицин с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью по сравнению с исходным препаратом путем осаждения наноразмерных плёнок ZnO на его поверхность в виде покрытий и полимер-композиционных плёнок.

Химиотерапевтические исследования были проведены в лаборатории Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения.

1. Экспериментальная часть

1.1. Формирование покрытий из DOX в виде паст на стекле. Покрытия из DOX (лиофилизированный порошок фирмы “Белмедпрепарат”, содержащий доксорубицин и маннитол в соотношении 1:4) были получены на стеклянных подложках в виде пасты с растворителем диметилсульфоксида, обладающим противовоспалительным, антимикробным действием, хорошей проницаемостью через биологические мембраны. На покрытия DOX определённых площадей осаждалась наноразмерная плёнка оксида цинка методом магнетронного распыления цинковой мишени.

Покрытия DOX определённых площадей на стеклянных подложках были приготовлены исходя из максимально переносимых суточных доз для животных (мышей) с целью определения токсичности препарата и его цинкоксидных композиций, а также в дозах значительно ниже терапевтической дозы для изучения их противоопухолевой активности, исходя из векторного характера

транспорта цинкоксидных композиций в опухолевую ткань. Ранее нами была рассчитана оптимальная площадь покрытий хелатов салицилиден аминокислот (DL-тирозина, β -фенил- α -аланина, ω -аминокапроновой кислоты) наноразмерными плёнками ZnO. Показано увеличение противоопухолевой активности их цинкоксидных композиций [8]. Исходя из экспериментальных данных, для хелатов салицилиден аминокислот была рассчитана оптимальная площадь покрытий для лекарственного препарата DOX на количество суточной дозы для мышей.

1.2. Формирование композиционных плёнок из поливинилового спирта с DOX. Получены образцы ПВС и модифицированного ПВС (МПВС), отличающиеся молекулярной массой (ММ) и функциональным составом (табл. 1), для создания необходимой полимерной матрицы с целью их комбинации с DOX и выбора условий получения плёнок, перспективно подходящих для формирования комбинированных плёнок с оксидом цинка. Получены композиционные плёнки из 0,5 мл 5%-го раствора ПВС, МПВС с взвешенным количеством DOX, соответствующим терапевтическим дозам для белых беспородных мышей. На комбинированные плёнки смеси раствора ПВС и МПВС с DOX осаждалась наноразмерная плёнка оксида цинка методом магнетронного распыления цинковой мишени.

Таблица 1

Базовые характеристики образцов ПВС

Образцы ПВС	Молекулярная масса, 10^3	Функциональные группы, вес. %	
		Гидроксильные группы, вес. %	Ацетатные группы- ОСОСН ₃ , вес. %
ПВС-1	20	98,5	1,5
ПВС-2	20	88,4	10,6
ПВС-5	65	98,4	1,6
МПВС-13	58	83,3	13,9
МПВС-14	62	83,1	13,5

1.3. DC-магнетронное осаждение тонких плёнок ZnO на поверхность DOX в виде покрытий на стекле и композиционных плёнок с ПВС. На модифицированной установке вакуумного напыления UVN-71-P3 проведено DC-магнетронное нанесение наноразмерной пленки оксида цинка различной толщины ($d = 28 \dots 240$ нм, $t = 10, 20, 30, 40$ мин) на поверхность DOX в виде покрытий и композиционных пленок с ПВС.

Установка оснащена системой измерения и регуляторами управления потоков газа Ag и O₂. Высокая чистота металла мишени (Zn 99,99% чистоты), осаждение наноразмерных пленок оксида цинка на поверхности противоопухолевого препарата DOX при вакууме 10^{-3} мм рт.ст. обеспечивают получение его цинкоксидных композиций высокой чистоты. Системы измерения MFC1179 и контроля PR4000F смеси газов Ag и O₂ обеспечивают точность их

измерения до $\pm 1\%$ и контроль уровня вакуума в камере в течение всего процесса формирования цинкоксидных композиций, что гарантирует воспроизводимость параметров процесса и, следовательно, воспроизводимость физико-химических характеристик получаемых композиций. При выборе технологических режимов осаждения наноразмерных пленок ZnO на поверхность препарата (соотношение рабочих газов Ar : O₂, ток магнетрона, расстояние мишень-подложка, температура подложки на поверхности противоопухолевого препарата в интервале $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$) приняты во внимание условия, предотвращающие нежелательные преобразования препарата. Измерение и регулирование толщины пленки ZnO проведены системой автоматического управления "Микрон-7". Наноразмерные пленки ZnO определенной толщины осаждались на поверхности лекарственных препаратов с точностью $\pm 0,1$ нм.

2. Результаты экспериментов и их обсуждение

2.1. Подбор оптимальных площадей покрытий DOX. Изучена зависимость противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX от площадей покрытий, занимаемых наноразмерной пленкой оксида цинка, а также её толщин ($d = 28...240$ нм, $t = 10, 20, 30, 40$ мин) на поверхности препарата в виде покрытий на модели саркомы 180 (S-180) при суточных дозах (0,03; 0,04; 0,05 мг/мышь) значительно более низких, чем терапевтическая доза (0,1 мг/мышь) препарата (табл. 2).

Исследована зависимость противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX в виде покрытий и композиционных пленок от толщины наноразмерных пленок оксида цинка на модели асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) в дозах 0,05; 0,06 мг/мышь (табл. 3).

Рассчитаны оптимальные поверхности DOX на стеклянных подложках с учетом результатов, ранее полученных для Cu (II) хелатов салицилиден аминокислот [8]. С целью определения оптимальных технологических параметров осаждения наноразмерных пленок ZnO было принято брать 5...10% его содержания от общего веса DOX в цинкоксидных композитах для грубой оценки с дальнейшим получением достоверных оптимальных результатов. Площадь поверхности покрытий DOX была рассчитана для дозы, рассчитанной для 6 мышей, на основе упрощенного предположения содержания этой дозы (в мг) внутри сферы определенного объема (см^3). Так, для дозы 0,03 мг/мышь площадь поверхности препарата составила $1,57 \text{ см}^2$ (диаметр круга 1,41 см). Учитывая грубую оценку поверхностей, были рассчитаны поверхности для различных диаметров стеклянных подложек, покрытых DOX. В табл. 2 приведены данные по противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX для нескольких доз и различных: (а) площадей поверхности стеклянных подложек, покрытых DOX, (б) толщин наноразмерных пленок ZnO и (в) количеств ZnO, нанесенных на поверхность препарата, а также

представлены оптимальные площади покрытий для каждой выбранной дозы DOX и содержание ZnO от 5 до 10% от количества DOX. Результаты исследований противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX на модели S-180 показали увеличение противоопухолевой активности при дозах 0,03 мг/мышь (44%), 0,04 мг/мышь (50%), 0,05 мг/мышь (54,4%) по сравнению с доксорубицином для оптимальной 0,1 мг/мышь терапевтической дозы (32,4%) и значительно более высокой (в 2,3... 2,5 раза) по сравнению с DOX в тех же дозах (19; 20; 22,7%) (табл. 2). Как следует из таблицы, определенное количество ZnO (0,019...0,026 мг/мышь) необходимо для достижения высокой противоопухолевой активности. Для меньшего (0,013 мг/мышь) и большего количества ZnO (0,03 мг/мышь) наблюдалось снижение противоопухолевой активности.

Таким образом, для получения цинкоксидных композиций в виде покрытий с высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью содержание ZnO в композите должно быть порядка 1,0...1,3 мг/кг веса животных (мышей), а толщина наноразмерной пленки ZnO – порядка 180 нм.

Таблица 2

Зависимость противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX на модели S-180 от площади покрытий (см²) наноразмерными плёнками ZnO

Соединение	Суточная доза, мг/мышь	Площадь поверхности DOX, см ² (для суточной дозы 6 мышей)	Время осаждения плёнки ZnO, мин	Толщина плёнки ZnO, нм	Количество ZnO, мг/мышь	Противоопухолевая активность, %
1	2	3	4	5	6	7
DOX	0,1	-	-	-	-	32,4
	0,03	-	-	-	-	19,0
DOX+ZnO	0,03	1,33	30	180	0,022	40,8
		1,54			0,026	43,7
		1,77			0,030	36,6
		2,00			0,034	36,6
		2,27			0,038	36,6
		2,54			0,043	23,9
DOX	0,1	-	-	-	-	31,1
DOX	0,04	-	-	-	-	19,7
DOX+ZnO		1,33	5	28	0,0035	9,8
			10	60	0,0075	21,3
			20	145	0,018	24,6
			30	180	0,022	50,8
			40	240	0,030	32,8
DOX	0,1	-	-	-	-	32,7
	0,04	-	-	-	-	20,0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
DOX+ZnO	0,04	1,33	30	180	0,022	49,3
		1,54			0,026	39,7
		1,77			0,030	39,7
		2,00			0,034	31,5
		2,27			0,038	30,1
		2,54			0,043	28,8
DOX	0,1	-	-	-	-	32,9
	0,05	-	-	-	-	22,7
DOX+ZnO	0,05	0,50	30	180	0,0083	32,9
		0,78			0,013	30,4
		1,13			0,019	54,4
		1,54			0,026	41,8
		2,00			0,034	31,6
		2,54			0,043	31,6
		3,14			0,053	26,6

Результаты исследований цинкоксидных композиций DOX в виде покрытий на модели АКЭ (табл. 3) при внутрибрюшинном введении мышам в дозе 0,05 и 0,06 мг/мышь показали значительное увеличение противоопухолевой активности: соответственно 290 и 332% по сравнению с DOX при терапевтической дозе 0,1 мг/мышь, 170% и гораздо большее увеличение (в два раза) по сравнению с DOX в тех же дозах 150 и 165%. Толщина наноразмерных пленок оксида цинка при этом составила 180 нм.

В табл. 3 представлены исследования противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX в виде композиционных плёнок. До проведения этих исследований была изучена растворимость полимерных пленок ПВС с DOX, а также их цинкоксидных композиций как в модельных условиях при различных рН, так и в естественных условиях при внутрибрюшинном введении мышам с измерением времени растворимости.

Плёнка ПВС-5 была выбрана для формирования комбинированной плёнки с DOX. Её молекулярная масса (65000) выше, чем у ПВС-1 и ПВС-2, однако содержание ацетатных групп (1,6%) примерно такое же, как у плёнки ПВС-1 (табл. 1). Значительное усиление противоопухолевой активности (в два и более раза) вместе со снижением токсичности показали цинкоксидные композиции DOX в виде композиционных плёнок с ПВС-5 в дозе 0,05 (304,3%) и 0,6 мг/мышь (390%) по сравнению с контрольными образцами DOX в дозе 0,1 мг/мышь (176 %). Толщина наноразмерных пленок оксида цинка при этом составила 97...100 нм.

Таблица 3

Зависимость противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX на модели АКЭ от толщины наноразмерных плёнок ZnO

Соединение	Суточная доза, мг/мышь	Площадь поверхности DOX, см ² (для суточн. дозы 6 мышей)	Время осаждения плёнки ZnO (мин)	Толщина плёнки ZnO, нм	Количество ZnO, мг/мышь	Противоопухолевая активность, %
DOX	0,1	-	-	-	-	170
DOX	0,05	-	-	-	-	150
DOX +ZnO	0,06	1,13	30	180	0,022	290
DOX + +ПВС-5+ +ZnO	0,06	2,8	5	31	0,0024	108
			10	44	0,006	82,6
			20	100	0,012	390
			25	138	0,0147	130,4
DOX		-	-	-	-	165
DOX +ZnO	0,06	1,13	10	70		100
			20	130		293,8
			30	180		332,3
			40	250		280
DOX + +ПВС-5+ +ZnO	0,05	2,8	20	97	0,011	304,3
DOX+ +МПВС- -13+ZnO	0,05				0,011	220,3

2.2. Оптимальные параметры DC-магнетронного осаждения наноразмерных плёнок ZnO на поверхность DOX и структурные характеристики цинкоксидных композиций DOX. Стабильность физико-химических характеристик лекарственного препарата обеспечивается его кристаллической структурой. Исходя из этого, осаждение тонких пленок ZnO на стеклянных подложках было исследовано с целью формирования кристаллических пленок оксида цинка для дальнейшего осаждения на поверхность DOX и формирования его цинкоксидных композиций. Дифрактометрические исследования наноразмерных плёнок ZnO (DRON2.0 ($\lambda = \text{CuK}\alpha$)) показали зависимость структуры от мощности магнетронного источника. Выявлено, что структура пленок ZnO зависит от мощности магнетронного источника. Методом DC-магнетронного распыления цинковой мишени получены аморфные образцы тонких плёнок оксида цинка на стеклянных подложках при давлениях порядка 10^{-3} мм рт.ст., мощности магнетронного источника $W = 60$ Вт, времени осаждения $t = 30$ мин, при

соотношении смеси газов $Ar : O_2 = 70 : 30$ и расстояниях (l) мишень-подложка в интервале: $l = 70...130$ мм (рис. 1а), поликристаллические плёнки при $W = 90$ Вт (б), а при $W = 120$ Вт получены образцы наноразмерных плёнок ZnO, ориентированные вдоль кристаллографического направления 002 (рис. 1в). Равномерное осаждение пленок ZnO наблюдалось при $l = 130$ мм.

Цинкоксидные композиты доксорубицина получены нанесением наноразмерных пленок оксида цинка на поверхность DOX при оптимальных технологических параметрах их осаждения на стеклянных подложках: $W = 120$ Вт, $Ar : O_2 = 70 : 30$; рабочее давление 10^{-3} мм рт.ст., $l = 130$ мм. Химиотерапевтические исследования показали увеличение противоопухолевой активности цинкоксидных композиций DOX при оптимальных технологических параметрах ДС-магнетронного нанесения наноразмерных плёнок ZnO на поверхность DOX в виде покрытий и композиционных плёнок толщиной 180 и 90 нм соответственно. На рис. 2а-г представлены дифрактограммы образцов DOX и цинкоксидных композиций DOX в виде покрытий, полученных при разных толщинах наноразмерных плёнок ZnO, нанесённых на поверхность покрытий.

На рис. 3а-в представлены микрофотографии DOX на стеклянной подложке (рис. 3а), DOX + ZnO (рис. 3б) и наноразмерных пленок ZnO толщиной 180 нм на стеклянной подложке (рис. 3в). Как видно из рис. 3а, поверхность DOX состоит из вытянутых частиц цилиндрической формы разных размеров: длиной в интервале 2 ... 10 мкм и диаметром 0,3...0,7 мкм.

Микрофотографии DOX + ZnO (рис. 3б) представляют наноразмерные образования ZnO на частицах DOX примерно того же размера (180 нм), что и толщина плёнки ZnO, 180 нм при оптимальных технологических параметрах её осаждения на поверхности стекла. ИК-спектроскопические исследования показали, что в обоих спектрах DOX и DOX + ZnO в вазелиновом масле присутствуют следующие характерные полосы поглощения: 3387, 3285 cm^{-1} (валентные колебания OH), 1720, 1616 cm^{-1} (C=O), 1565 cm^{-1} (ароматическое кольцо), 1281, 1264, 1209, 1082, 1018 cm^{-1} (деформационные колебания OH), 701, 631, 584 cm^{-1} (1, 2, 3 замещённое ароматическое кольцо). Сравнение спектров поглощения DOX и DOX + ZnO показало наличие в спектре DOX + ZnO новых полос валентных и деформационных колебаний OH в областях 3325 cm^{-1} и 1043 cm^{-1} соответственно, а также полосы поглощения ZnO в области 418 cm^{-1} . Исходя из этих данных, можно предположить о наличии взаимодействия между ZnO и DOX в виде водородной связи (рис. 4).

По-видимому, увеличение противоопухолевой активности и снижение токсичности цинкоксидных композиций доксорубицина связаны с выбором оптимальных технологических параметров ДС-магнетронного процесса осаждения, в частности, толщины пленки ZnO на поверхности DOX (табл. 2, 3), что, в свою очередь, приводит к образованию комплекса противоопухолевого препарата с оксидом цинка.

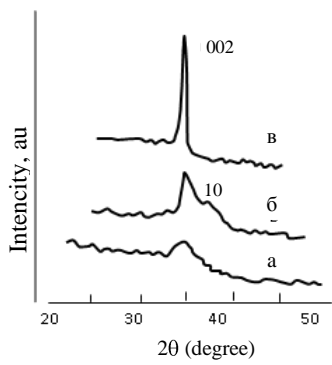


Рис. 1. Дифрактограммы образцов ZnO при мощности магнетронного источника: P = 60W (а), P = 90W (б), P = 120W (в)

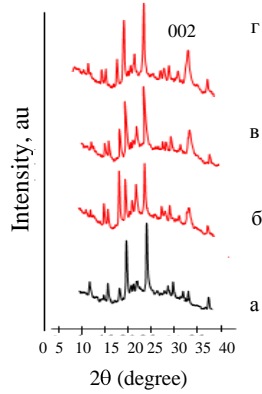


Рис. 2. Дифрактограммы образцов DOX (а) и их цинкоксидных композиций при разных толщинах плёнок ZnO: 70 нм (б), 130 нм (в), 180 нм (г)

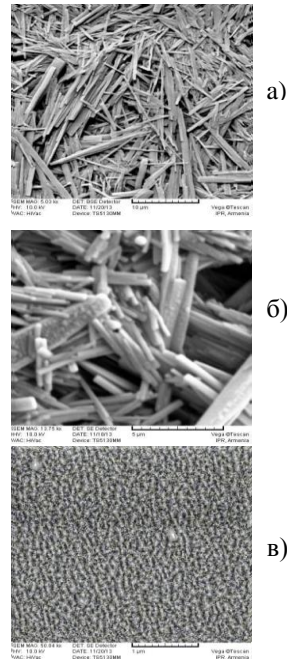


Рис. 3. СЭМ микрофотографии: а- DOX; б- DOX+ZnO; в- плёнка ZnO на стеклянной подложке

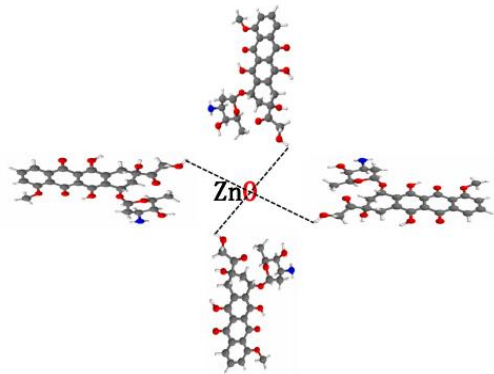


Рис. 4. Цинкоксидный композит DOX в форме водородной связи: ZnO...H-O

Выводы

1. Получены цинкоксидные композиты DOX осаждением наноразмерных плёнок оксида цинка на покрытия и композиционные плёнки методом ДС-магнетронного распыления цинковой мишени в интервале температур $-30^{\circ}\text{C} \leq T \leq 30^{\circ}\text{C}$ при рабочем давлении 10^{-3} мм рт. ст.

2. Модификация поверхности DOX осаждением наноразмерной плёнки оксида цинка оптимальной толщины на определённую площадь поверхности препарата в виде покрытий и оптимальных соотношений компонентов композиционной плёнки с DOX приводит к образованию цинкоксидных композиций со значительно большей противоопухолевой активностью и низкой токсичностью по сравнению с исходным препаратом.

3. Выбор оптимальных технологических параметров процесса DC-магнетронного напыления, в частности толщины пленки ZnO, на поверхности DOX в виде покрытий, композиционных пленок определяет векторный характер транспорта цинкоксидных композиций DOX в опухолевую ткань, что приводит к увеличению их противоопухолевой активности и снижению токсичности по сравнению с исходным препаратом.

Литература

1. **Portney N.G., Ozkan M.** Nano-oncology: drug delivery, imaging and sensing // *Anal Bioanal Chem.*- 2006.- 384.- P. 620 – 630.
2. **Rawat M., Singh D., Saraf S.** Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs // *Biol Pharm Bull.*- 2006.- 29.- P. 1790 – 1798.
3. Gold Nanoparticles Immobilized on Responsive Polymer Brushes as Nanosensors / **S. Gupta, M. Agrawal, P. Uhlmann, et al** // *Macromolecules.*- 2008.- 41 (21).- P. 8152 – 8158.
4. Optical and electrical properties of ZnO nanocrystalline textured films prepared by DC reactive magnetron sputtering / **W.X. Cheng, A.L. Ding, X.S. Zheng, et al** // *Journal of Physics: Conference Series.*- 2009.- 152.- P. 1 - 7.
5. **Yogendra K., Mahadevan K.M., Suneel Naik.** Photocatalytic activity of synthetic ZnO composite against Coralene red F3BS dye in presence of solar light // *International Journal of Environmental Science.*- 2011.- 1 (5).- P. 839 - 846.
6. **Kalyani Ghule, Anil Vithal Ghule, Bo-Jung Chen and Yong-Chien Ling.** Preparation and characterization of ZnO nanoparticles coated paper and its antibacterial activity study // *Green Chem.*- 2006.- 8.- P. 1034 – 1041.
7. **Ostrovsky S., Kazimirsky G., Gedanken A., and Brodie Ch.** Selective Cytotoxic Effect of ZnO // Nanoparticles on Glioma Cells. *Nano Res.*- 2009.- 2.- P. 882 - 890.
8. Zinc Oxide Nanocomposites with Antitumor Activity / **E. Arakelova, A. Khachatryan, K. Avjyan, Z. Farmazyan, et al** // *Natural Science.*- 2010.- 2 (12).- P. 1341 – 1348.
9. **Мирзоян А.А., Араkelова Э.Р., Фарманян З.М.** Противоопухолевые цинкоксидные композиции салицилиден аминокислот // *Вестник ГИУА (Политехник): Сб. научн. и метод. ст.- Ереван, 2012.- Часть 2.- С. 492 – 500.*
10. **Mirzoian A.A., Arakelova E.R., Farmazyan Z.M.** Antitumor Zinc Oxide Compositions from the rank of salicylyden amino acids // *Proceedings of SEUA.-Seris Metallurgy, Material Science, Mining Engineering.*- 2013.- Issue 16, №1.- P. 49 - 59.

*Поступила в редакцию 11.05.2015.
Принята к опубликованию 02.10.2015.*

ՀԱԿԱՌՈՒՈՒՑՔԱՅԻՆ ԴՈՔՍՈՒՈՒԲԻՑԻՆ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԻ ՑԻՆԿՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ԿՈՄՊՈԶԻՏՆԵՐ

Ա.Ա. Միրզոյան, Է.Ռ. Առաքելովա, Ջ.Մ. Ֆարմազյան, Ս.Լ. Գրիգորյան

Ծածկույթների և կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով հակաուռուցքային դոքսոռուբիցին դեղանյութի վրա DC-մագնետրոնային եղանակով ցինկի օքսիդի նանոչափ թաղանթների նստեցումով ստացվել են դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիտները: Նախկինում կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ծածկույթների և պոլիմերի սպիրտի հետ կոմպոզիցիոն թաղանթների տեսքով սալիցիլիդեն ամինաթթուների խելատների ցինկօքսիդային կոմպոզիտները ցուցաբերում են զգալիորեն ավելի բարձր (2 ... 2,5 անգամ) հակաուռուցքային ակտիվություն և ցածր թունավորություն՝ համեմատած ելային միացությունների հետ: Տվյալ աշխատանքը նվիրված է հակաուռուցքային բարձր ակտիվությամբ և ցածր թունավորությամբ դոքսոռուբիցին հակաուռուցքային դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիտների ձևավորմանը: Ցույց է տրված դոքսոռուբիցին դեղանյութի ցինկօքսիդային կոմպոզիտների հակաուռուցքային ակտիվության աճը (2 և ավելի անգամ) թունավորության նվազմամբ՝ ելային դեղանյութի հետ համեմատած:

Առանցքային բաներ. ցինկի օքսիդ, մագնետրոնային փոշիացում, թիրախ, դոքսոռուբիցին, կոմպոզիտներ, հակաուռուցքային ակտիվություն:

ZINC OXIDE COMPOSITES OF THE ANTITUMOR DRUG DOXORUBICIN

A.A. Mirzoian, E.A. Arakelova, Z.M. Farmazyan, S.L. Grigoryan

Zinc oxide composites of the antitumor drug doxorubicin (DOX) are obtained by DC-magnetron deposition of nanosize zinc oxide films on the surface of DOX in the form of coatings and composite films. Our recent investigations of zinc oxide composites of copper chelates of salicylidene amino acids have shown an increase in the antitumor activity (by a factor of 2 ... 2,5 times) and a decrease in toxicity in comparison with the initial drugs. The present work is devoted to the formation of zinc oxide composites of antitumor drug DOX with high antitumor activity and low toxicity. The two times higher antitumor activity and significantly lower toxicity of the zinc oxide composites of DOX compared to the initial drug are shown.

Keywords: zinc oxide, magnetron sputtering, target, doxorubicin, composites, antitumor activity.