

Г. С. ТАТЫХАНОВА¹, С. Е. КУДАЙБЕРГЕНОВ¹, А. Е. ИВАНОВ², И. Ю. ГАЛАЕВ²

ДИМЕТИЛАКРИЛАМИД ПЕН 3-(АКРИЛАМИДО)ФЕНИЛБОР ҚЫШҚЫЛЫ НЕГІЗІНДЕ АЛЫНГАН СОПОЛИМЕРДІҢ ЕРТІНДІДЕ МУЦИНМЕН ӘРЕКЕТТЕСУІ

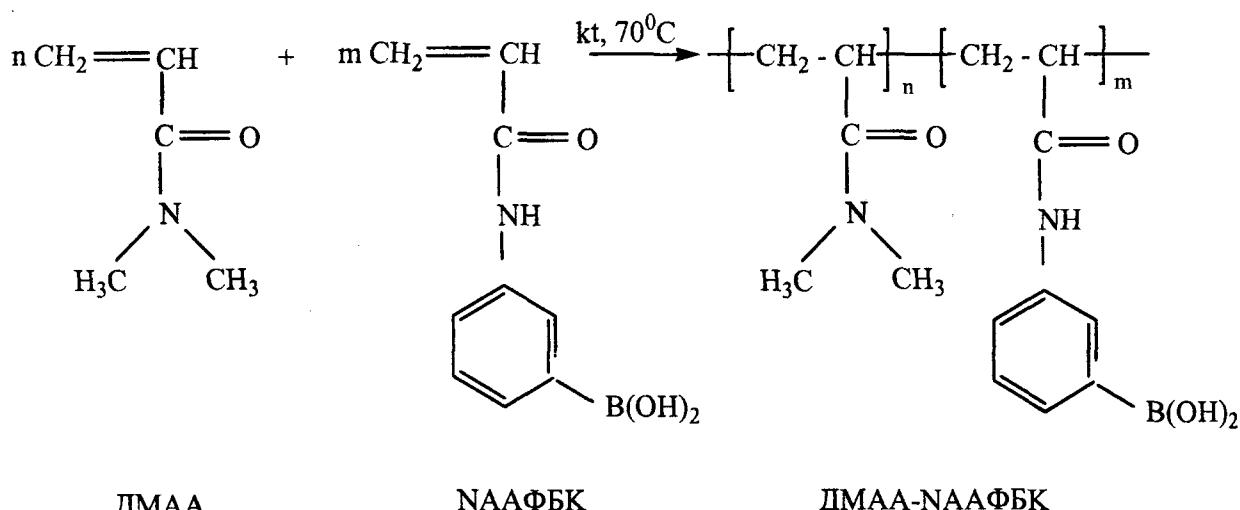
Кіріспе. Соңғы 20 жылда мукоадгезиялық полимерлер жана дәрілік заттарды жүйелі түрде қажетті жерге жеткізу, олардың өсерету уақытын ұзарту, дәрінің биоқажеттілігін жоғарылату үшін қолдануға үлкен көніл аударуда [1-4]. Осылан байланысты дәрілік заттарды жүйелі түрде жеткізуі жетілдіруде мукоадгезия негізгі – «кілт» болып табылады. «Мукоадгезия» термині негізінен биологиялық мембрана қабаты муцинмен байланысатын материалдарға қатысты қолданылады. Мукоадгезивті полимерлерді әртүрлі мөлшерде дәрімен дозаланған күйінде шырышты қабаттар арқылы дәрілерді жеткізуге пайдалануға болады. Мысалы, әртүрлі қажеттілік үшін дәріні қабылдауда көзге, мұрынға, асқазан жолына, вагинальді қабылдау сиякты мукоадгезиялы дәріні жеткізу жүйесі өте қолайлыш және онай, себебі мукоадгезия полимері материал мен шырышты ткань арасындағы фазааралық әрекеттесуді калыптастырады [5-7].

Шырыш – толығымен гидратталған тұтқыр созылмалы гель, ол көздің, мұрынның, ауыз, тыныс алу жолдарының және асқазан ішек жолдарының беткі қабатын жауып жатады. Шырыш қабатының ең маңызды қызыметі эпителий жасушаларын физикалық және химиялық бүліну-

лерден корғау және үлпалардағы негізгі су мөлшерін өздігімен бақылап тұрады. Полимерлердің мукоадгезивті қасиеттерін зерттеу үшін олардың муцинмен әрекеттесуін ертіндіде карастыру қажет. Сондықтан бұл мақалада бос радикалдық полимеризация жолымен алынған диметилакриламид пен 3-(акриламидо)фенилбор қышқыл (90:10) сополимерінің муцинмен комплекс түзілуінің pH ортасына және сополимер концентрациясына тәуелділігі карастырылған.

Тәжірибелік бөлім

Диметилакриламид (ДМАА) (1,18 мл, 10,8 ммоль), N-акрилоил-3-аминофенилбор қышқылы (НААФБК) (229 мг, 1,199 ммоль) және 2,2' – азобис(2-метилпропионитрил) (6мг) 12 мл этанолда гомогенді жүйе түзілгенше араластырылып, азот газымен үрленіп, бос радикалдық полимеризация әдісі бойынша 70°C температурада синтез 8 сағат бойы жүргізілді. Түзілген тұтқыр ертінді 200 мл дизтил эфирінде интенсивті араластыру барысында, мұз ваннасында тұндырылды. Тұнған суда ерігіш сополимер Munktell №3 кағаз фильтрімен сүзіліп, бірінші ауада, содан кейін вакумда кептірілді. Алынған сополимер шығымы 75%.



1-сурет. DMAA – AAФБК сополимерінің түзілу тендеуі

ДМАА – ААФБҚ сополимерінің молекулалық массасын есептеу. Синтезделген ДМАА-НААФБҚ сополимер құрамындағы ПДМАА орташа молекулалық массасының салмағы (M_w) боронаттың 0,09 молярлы бірлігіне қатынасты тұтқырлығын өлшеу арқылы [h] = 0,14 дл·г⁻¹), Марк-Кун-Хаувинк $[\eta] = 17,5 \times 10^{-5} M_w^{0.68}$ формуласымен есептелді [8]. Сополимер тұтқырлығы метанол ерітіндісінде термостатталған камерада $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ температурада Убеллоде вискозиметрімен анықталды.

Муцинді даярлау. Муцин (III типті) (120 мг) дистильденген суда (30 мл) ерітіліп, 3–4°C температурадағы бөлмеге толық еруге 24 сағатқа магниттік арапастырғышқа қойылды. Муцинді диализдеуге ұсақ санылаулы (MWCO:3,500) мембрана қапшығы қолданылды. Мембрана қапшығы пайдаланбас бұрын дистилденген суда 80–90°C температурада 30 мин қайнатылды. Муцинді диализдеу 4°C температурада 0,15M NaCl ерітіндісінде 2 тәулік бойы жүргізілді. Диализден кейін муцин ерітіндісі бірінші қағаз фильтрінен және екінші қайтара заарсыздандырылған санылау мөлшері 0,45μm Sartorius Minisart фильтрінен өткізіліп барып пайдаланылды.

Нәтижелер мен талқылаулар

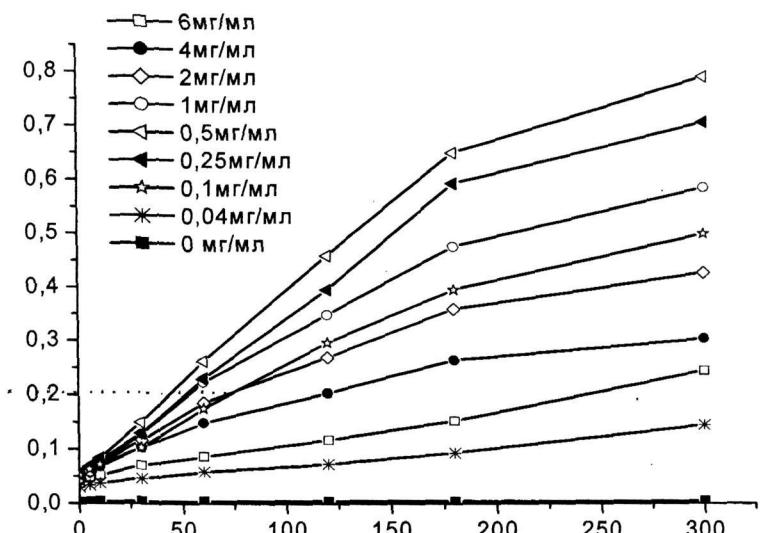
ДМАА - НААФБҚ (90:10 моль/моль) сополимері бос радикалдық полимеризация жолыменен 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) катысында 70°C температурада синтезделіп алынды.

Синтезделген сополимердің орташа молекулалық массасы $M_w = 43700$ г·моль⁻¹.

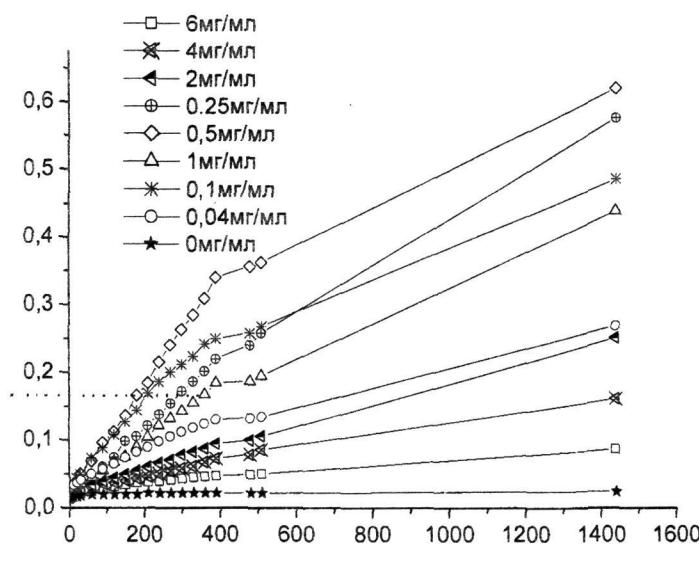
Коммерциялық лиофильді шошқа муцині (III типті) ДМАА-НААФБҚ сополимерімен мукоадгезивті әрекеттесуді зерттеуге тандап алынды. Бұл өнім нағыз шырышты гельден аздаған өзгерісте болуы мүмкін себебі, тазартулар мен сакталу кезінде гликопротеиндердің біртіндеп деградациялануы өтеді. Бірақ та коммерциялық муцин мукоадгезивті қалыптарды дозалауда жиі қолданылады.

Сулы ерітіндідегі муцин мен pH 7,5-тен 10 ара-лығындағы 0,1M фосфат және бикарбонат буфер ерітінділеріндегі ($\mu=0,15M$ NaCl) сополимер арасындағы әрекеттесу спектрофотометр (UV-1G01 PS, Жапония, Киото) көмегімен 400 нм толқын ұзындығында өлшеннеді. Ерітіндідегі [сополимер]/[муцин] қатынасындағы суспензияның түзілу жылдамдығы олардың өзара қатынасы мен pH ортасына тәуелді жүретіндігі байқалды. 2 және 3-суреттердегі қысықтардан көрінгендей сополимер мен муциннің концентрациясы тен немесе жақын болғанда суспензия түзілу жылдамдығы сополимер концентрациясы муциннен кем немесе артық болғандағы қатынастарымен салыстырғанда жоғары, яғни бұл [сополимер]/[муцин] арасындағы комплекстің түзілуі эквивалентті жүретіндігін көрсетеді.

Тәжірибелік зерттеу жұмыстарында [сополимер]/[муцин] әрекеттесуі pH 7,5–10 интервалындағы буфер ерітінділерінде жүргізілді. Зерттеу нәтижелерінде сополимер мен муцин қоспаларының арасындағы суспензияның түзілу жылдамдығы

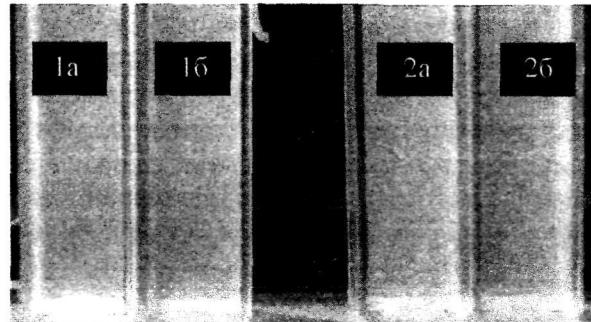


2-сурет. pH 9,0 тен физиологиялық ортада ДМАА-НААФБҚ сополимерінің муцинмен уақытка тәуелді әрекеттесуі, муцин концентрациясы тұрақты, яғни 0,5 мг/мл, ал сополимер концентрациясы суретте көрсетілгендей артып отырады



3-сурет. pH 9,5-ке тен физиологиялық ортада ДМАА-НААФБК сополимерінің муцинмен уақытқа тәуелді өрекеттесуі, мүцин концентрациясы тұрақты, яғни 0,5 мг/мл, ал сополимер концентрациясы суретте көрсетілгендей артып отырады

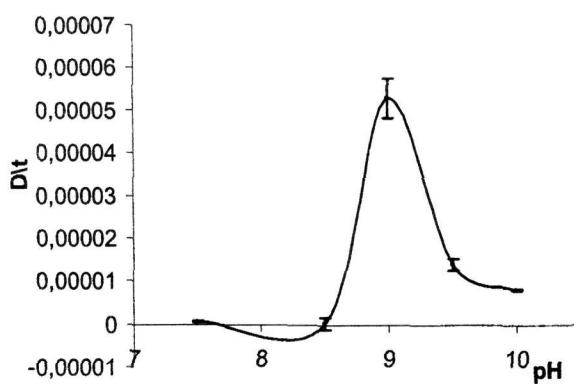
4-сурет. pH 9 (1a, 1б) және pH 9,5 (2a, 2б) буфер ерітінділеріндегі ДМАА-НААФБК сополимер мен мүциннің [0,5 мг/мл]/[0,5 мг/мл] (1a, 2a) және [0,5 мг/мл]/[0,25 мг/мл] (1б, 2б) катынастағы өрекеттесуінің 400 мин уақыттан кейінгі фотосуреті



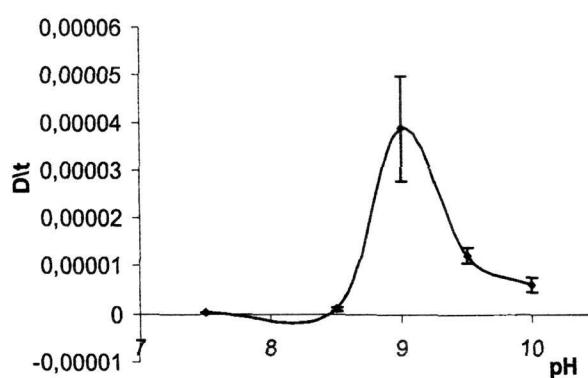
pH 9 және 9,5 буфер ерітінділерінде өлде қайда тез жүретіндігі аныкталды. Оны 4-фотосуреттегі ерітінділердің ылайланғандығы арқылы көруге болады, яғни уақыт өткен сайын қоспаның тығыздығы артады. Сөйкесінше өзге pH орталарында суспензияның түзілу жылдамдығы pH 9 орта-сымен салыстырғанда өлде қайда төмен. Оған

дәлелдеме 5 және 6-суреттерде көрсетілген кисықтардан көруге болады.

Зерттеу нәтижелерінен ДМАА-НААФБК сополимерінің муцинмен комплекс түзілуіне қолайлы орта N-акрилоил-3-аминофенилбор қышқылы құрамындағы B(OH)₂-тобының рK_a жақын аймақ болып табылады.



5-сурет. [Сополимер]/[муцин] катынасы [0,5 мг/мл]/[0,5 мг/мл] болғанда әртүрлі pH ортасына тәуелді суспензияның түзілуі



6-сурет. [Сополимер]/[муцин] катынасы [0,25 мг/мл]/[0,5 мг/мл] болғанда әртүрлі pH ортасына тәуелді суспензияның түзілуі

ЭДЕБИЕТ

1. *Jasti B., Li X., Cleary G.* Recent Advances in Muco-adhesive Drug Delivery Systems // *Drug Delivery Polymers.* 2003. P 163-165.
2. *Luo Kun, Yin Jingbo, Khutoryanskaya O.V., Khutoryanskiy V.V.* Mucoadhesive and Elastic Films Based on Blends of Chitosan and Hydroxyethylcellulose // *Macromol. Biosci.* 2008. 8. P. 184-19.
3. *Khutoryanskiy V.V.* Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications // *International Journal of Pharmaceutics.* 2007. 334. P. 15-26.
4. *Matsumoto A, Ikeda S, Harada A., Kataoka K.* Glucose-responsive polymer bearing a novel phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at physiological pH conditions // *Biomacromolecules.* 2003. 4. P. 1410-1416.
5. *Ivanov A.E, Shiomori K, Kawano Y, Galaev I.Yu, Mattiasson B.* Effects of polyols, saccharides, and glycoproteins on thermoprecipitation of phenylboronate-containing copolymers // *Biomacromolecules.* 2006. 7. P. 1017-1024.
6. *Kuzimenkova M.V, Ivanov A.E, Galaev I.Yu.* Boronate-containing copolymers: polyelectrolyte properties and sugar-specific interaction with agarose gel // *Macromol Biosci.* 2006. 6(2). P. 170-178.
7. *Kuzimenkova M.V, Ivanov A.E., Thammakhet C., Mikhalevska L.I., Galaev I.Yu., Thavarungkul P., Kanatharana P.* Bo Mattiasson // *Polymer.* 2008. 49. P. 1444-1454.
8. *Brandrup J, Immergut E.H.*, editors. *Polymer handbook.* Chpt VII. P. 8. New York: Wiley, 1989.

Резюме

Изучено комплексообразование сополимера диметилакриламида и 3-(акриламидо) фенилбороновой кислоты поли(ДМАА-ко-ААФБК) (90:10 моль/моль), синтезированного свободно-радикальной сополимеризацией, с муцином в зависимости от pH среды. Показано, что в физиологических условиях pH 7.5-8.5, а также при pH 10.0 скорость образования суспензий низкая, а при pH 9.0 – высокая. Установлено, что оптическая плотность смеси поли(ДМАА-ко-ААФБК) и муцина резко увеличивается при равных или близких концентрациях по сравнению с другими концентрационными режимами.

Summary

Complexation between copolymer of dimethylacrylamide (DMAA) and 3-(acrylamido)phenylboronic acid (AAPBA) (90:10 mol/mol) synthesized by free radical copolymerization of monomers and mucine was studied as a function of pH. It was found that the suspension formation rate of copolymer was low at pH 7.5-8.5 and 10 while it was high at pH 9.0 when the concentrations of interacting components were equal or very close.

УДК 541.64+678.744

'Полимерлік материалдар және
технологиялар институты, Алматы қ.;
'Лунд университеті, Биотехнология
департаменті, Лунд қ., Швеция Түсін күні 27.06.08ж.