

УДК 541.64+547.979.7+541.427.49

Н.М. ЖУНУСБЕКОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЯ СО(II)-ФЕОФИТИНА *b* С ГИДРОГЕЛЕМ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ХИТОЗАНА

(Представлено академиком НАН РК Бектуровым Е.А.)

Изучена иммобилизация Со(II)-феофитина *b* на гидрогеле модифицированного 2-гидроксиэтилакрилатом хитозана. Установлено образование тройного комплекса за счет «конкурентного» взаимодействия, где основной вклад вносят координационные связи, а также природа центрального атома металла. Определены значения степени связывания 55–59% наблюдаемые в интервале концентраций раствора Со²⁺-феофитина 5·10⁻⁵–2,5·10⁻⁴ моль/л. Показано, что процесс комплексообразования сопровождается контракцией полимерной сетки. С помощью ДСК анализа установлен температурный предел устойчивости исходной полимерной сетки и комплекса (Хз-ГЭА)–Со(II)-феофитин

Полиэлектролитные комплексы хитозана широко используются для создания систем с контролируемым выделением лекарственных веществ [1, 2]. В медицине хитозан широко применяется в виде пленок и гелей с иммобилизованными на них различными биологически активными или лекарственными веществами.

Порфирины хлоринового ряда и их аналоги являются активными и биологически совместимыми фотосенсибилизаторами [3]. Для создания удобных в использовании препаратов, в частности, для фотодинамической терапии раковых заболеваний такие фотосенсибилизаторы иммобилизуют на полимерных носителях.

Иммобилизация порфириновых соединений на хитозане и его полиэлектролитных комплексах является перспективным и все еще мало изученным способом модификации данного полисахарида.

Данная работа посвящена изучению иммобилизации Со(II)-феофитина *b* (Со²⁺-PhP) в среде этилового спирта на взаимопроникающей сетке (ВПС) модифицированного хитозана, а также определению температурного предела термической устойчивости исходной полимерной сетки и ее металлокомплекса с Со(II)-феофитином *b*.

Экспериментальная часть

Феофитин *b* (производное порфирина) выделен из растительного сырья – крапивы двудомной [4]. ВПС на основе хитозана и 2-гидроксиэтилакрилата (Хз-ГЭА) синтезировали путем радикальной полимеризации исходных компонентов биополимера и мономера в присутствии сшивющего агента N,N'-метиленбисакриламида при температуре 70°C. Коэффициент набухания (K_n)

ВПС определяли гравиметрическим методом. Электронные спектры поглощения (ЭСП) феофитина *b*, а также оптическую плотность растворов порфирина измеряли на спектрофотометре UV/VIS spectroscopy Lambda 35, Perkin Elmer. Термические свойства и устойчивость полимерных комплексов феофитина проводили на дифференциальном сканирующем колориметре (ДСК) «Metler Toledo FP99A» (Швейцария).

Результаты и их обсуждение

Ранее изучен способ модификации биополимера радикальной полимеризацией с акриловой кислотой [5]. В ИК спектрах модифицированного хитозана обнаружены новые полосы поглощения при 1731 и 1654 см⁻¹, отвечающие C=O и амидным связям, образованным между группами сахара NH₂ и COOH-группами кислоты, подтверждающие достижение модификации хитозана акриловой кислотой с образованием ВПС. Показано, что тип связи при образовании модифицированного хитозана полностью зависит от особенностей строения и многообразия функционального замещения взаимодействующих компонентов.

Для комбинирования полезных свойств хитозана и синтетических полимеров были получены взаимопроникающие сетки на основе хитозана и 2-гидроксиэтилакрилата. Очевидно, что наличие карбоксильных, гидроксильных и аминогрупп в синтезированных ВПС прогнозирует облегченное присоединение функциональных групп взаимодействующих лигандов. Сразу после радикальной полимеризации образцы ВПС были промыты 0,1M раствором NaOH, а затем водой. До момента использования чистые образ-

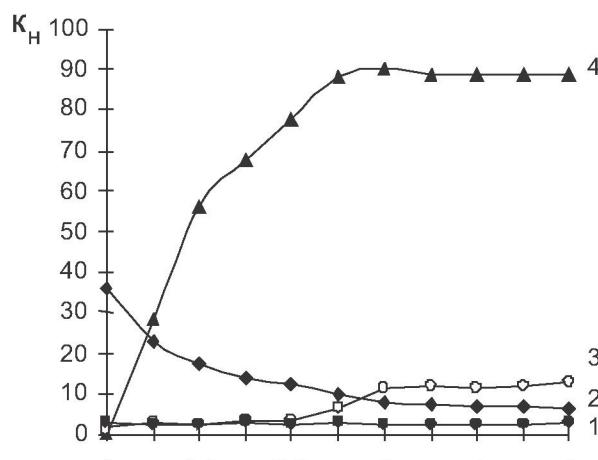


Рис.1. Зависимость изменения коэффициента набухания ВПС от времени: взаимодействие предварительно набухшей в этиловом спирте (Хз-ГЭА) сетки с Co^{2+} -Php (1), взаимодействие предварительно набухшей в воде (Хз-ГЭА) с Co^{2+} -Php (2), исходной (Хз-ГЭА) сетки в этаноле (3) и в воде (4)

цы ВПС хранились в набухшем состоянии. В ходе исследований определены критические значения K_h ВПС (Хз-ГЭА) в воде и в среде этилового спирта. Известно, что одним из основных свойств гидрогелей отличающих их от исходных соединений является набухание. На рисунке 1 представлены результаты кинетики постепенного сжатия предварительно набухшей ВПС (Хз-ГЭА) в этиловом спирте с Co^{2+} -Php (1), постепенного сжатия предварительно набухшей в воде (Хз-ГЭА) сетки с Co^{2+} -Php (2), а также исходной (Хз-ГЭА) в этаноле (3) и в воде (4).

При сравнении кривых 1 и 2 видно, что с увеличением времени при комплексообразовании с Co^{2+} -феофитином поведение K_h предварительно набухшей в спирте ВПС (Хз-ГЭА) отличается от ВПС предварительно набухшей в воде, однако, достижение предельных критических значений K_h равных 10–11 происходит за одинаковое время 6 ч. Следует полагать, что взаимодействие Co^{2+} -Php с сеткой (Хз-ГЭА) предварительно набухшей в спирте происходит с первых минут (кривая 1), тогда как ВПС, предварительно набухшая в воде, с нулевой точки реакции подвергается проникновению этилового спирта в фазу геля, а уже потом комплексообразованию с веществом (кривая 2). В данном случае под влиянием среды этилового спирта наблюдается контракция ВПС за счет изменения гидродинамических размеров сетки с дальнейшим взаимодействием с Co^{2+} -Php вследствие возникновения смешанного типа связей, где основной вклад вно-

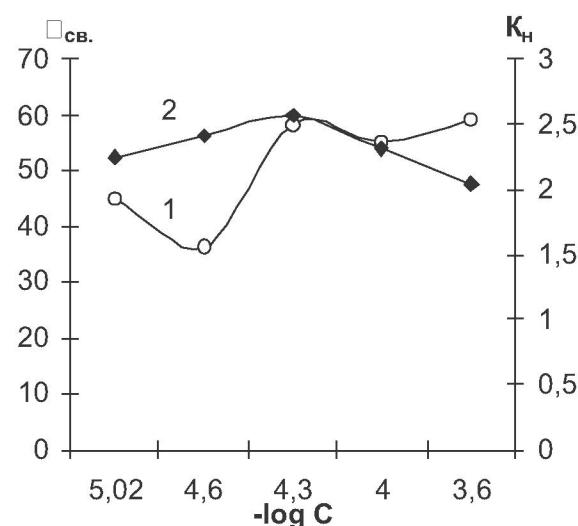


Рис.2. Зависимость изменения степени связывания (θ_{cv}) (1) и коэффициента набухания (K_h) (2) ВПС (Хз-ГЭА) от ($-\log C$) концентрации Co^{2+} -феофитина в среде этанола

сит координационное взаимодействие азотных групп с ионом металла закрепленном на феофитине внутрикомплексной связью. Данные кривых 3 и 4 показывают существенное влияние природы растворителя на изменение гидродинамических размеров сетки между узлами сшивки, иными словами вода является лучшим растворителем для набухания ВПС. На рисунке 2 представлена зависимость изменения степени связывания и коэффициента набухания ВПС (Хз-ГЭА) от концентрации Co^{2+} -феофитина в среде этилового спирта, при массовом соотношении феофитин: Me^+ , равном 1:50.

Как видно из рисунка наибольшие значения степени связывания 55–59% наблюдается в интервале концентраций раствора Co^{2+} -феофитина 5×10^{-5} – $2,5 \times 10^{-4}$ моль/л (кривая 1), чему соответствует сжатие гидрогеля (кривая 2), при этом K_h уменьшается от 2,56 до 2,05. Небольшие значения K_h можно объяснить связыванием функциональных групп ВПС с молекулами металлофеофитина, а также жесткостью структуры модифицированного биополимера, возникшей вследствие подавляющего влияния этилового спирта на процесс набухания. В данном случае проведен расчет мольного (кривая 1) и массового содержания адсорбированного Co^{2+} -феофитина (кривая 2) на 1 г ВПС (рисунок 3).

Для проверки термической устойчивости полученных комплексов был проведен ДСК анализ исходного полимерного носителя и его комплексного соединения в интервале температур до

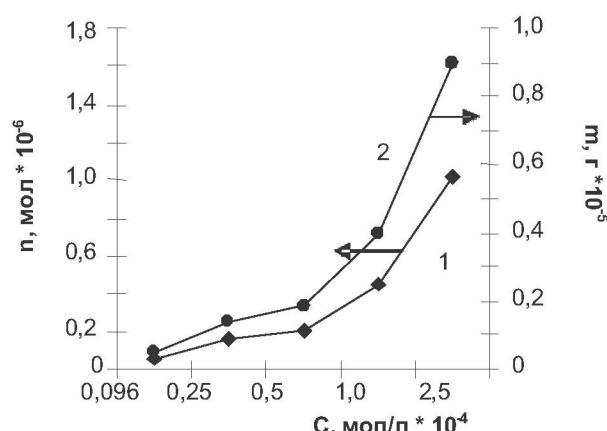


Рис. 3. Зависимость количества адсорбированного Co^{2+} -феофитина выраженного в молях (1) и граммах (2) в расчете на 1 г образца ВПС от концентрации раствора

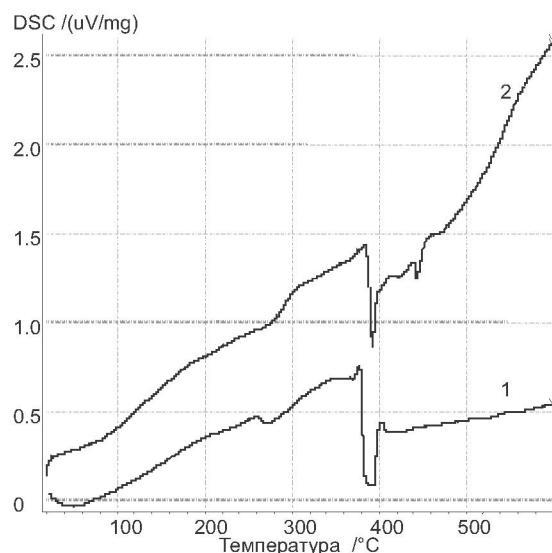


Рис. 4. ДСК термограммы: ВПС (Хз-ГЭА) (1); ВПС (Хз-ГЭА)- Co^{2+} -Pheo (2)

600 °C (рисунок 4).

Показано, что при температуре 260 °C для исходной ВПС (кривая 1) наблюдается начало деструкции, тогда как тройной комплекс ВПС- Co^{2+} -Pheo проявляет устойчивость до 290–300 °C (кривая 2), распад комплекса сопровождается при этом эндотермическим эффектом. В целом, процесс термической деструкции рассмотрен в интервале температур 150–600 °C.

В результате проведенных исследований, установлены основные закономерности иммобилизации $\text{Co}(\text{II})$ -феофитина *b* на гидрогеле модифицированного 2-гидроксиэтилакрилатом хитозана. Установлено, что образование тройного комплекса происходит за счет «конкурентного» взаимодействия, где основной вклад вносят коорди-

национные связи, а также природа центрального атома металла. Определены значения степени связывания 55–59% наблюдаемые в интервале концентраций раствора Co^{2+} -феофитина 5×10^{-5} – 2.5×10^{-4} моль/л. Показано, что процесс комплексообразования сопровождается контракцией полимерной сетки. С помощью ДСК анализа установлен температурный предел устойчивости исходной полимерной сетки и комплекса (Хз-ГЭА)- $\text{Co}(\text{II})$ -феофитин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xia Y., Guo T., Song M., Zhang B., Zhang B. Hemoglobin recognition by imprinting in semi-interpenetrating polymer network hydrogel based on polyacrylamide and chitosan // Biomacromolecules. 2005. V.6. P. 2601–2606.
2. Berger J., Reist M., Mayer J. M., Felt O., Peppas N. A., Gurny R. Structure and intereactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004. V. 57. P.19–34.
3. Решетников А.В. Фотоиммутерапия (ФИТ) как направление фотодинамической терапии (ФДТ) // Журн. Успехи современного естествознания. 2007. №6. С. 93–99.
4. Ломова Т.Н., Клюев М.В., Клюева М.Е., Киселева Е.Н., Косарева О.В. Высокозамещенные порфирины в бионе-органической химии // Российский химический журнал. 2004. Т. XLVIII. № 4. С. 35 – 51.
5. Zhunusbekova N.M. Biopolymers complexes based on activated and non-activated Chitosan and Co (II)-porphyrin // «Кахак». 2009. №3. С. 16 – 19.

Резюме

2-гидроксиэтилакрилаттың хитозанмен радикалды полимерленуі арқылы алынған өзара өтімді торларының (ӨӨТ) $\text{Co}(\text{II})$ -феофитинімен «*b*» иммобилизациясы зерттелді. Бәсекелесе өрекеттесу арқылы байланысқан комплекстер түзілуіне орталық металл атомы табиатының әсер етуі анықталды. Спектрофотометр әдісі арқылы (ӨӨТ) (Хз-ГЭА)- Co^{2+} -феофитинмен комплекс түзүнің онтайлы концентрациясы (2.5×10^{-4} моль/л) және байланысу дәрежесі (59%) анықталды. Бастаны ӨӨТ және оның «*b*» феофитинің Co^{2+} -металдық комплекстерінің термиялық тұрақтылығы мен жоғары температурадағы ыдырауы қарастырылды.

Summary

The immobilization of $\text{Co}(\text{II})$ -pheophytin *b* on the modified by the 2-hydroxyethylacrylate chitosan hydrogel was studied. The main contribution of the central metal atom nature to the complex formation was found. The binding degree 55–59%, which had observed at 5×10^{-5} – 2.5×10^{-4} mol/l concentration of the $\text{Co}(\text{II})$ -pheophytin *b* were determined. It was shown that the complex formation process lead to contraction of polymer network. Temperature limits of the IPN and IPN-(Chs-HEA)- Co^{2+} -Pheo thermal stability have been shown by the DSC analysis

Институт химических наук им. А. Б. Бектуррова,
г. Алматы
Поступила 01.03.2010 г.