

ӘОЖ 541.64.02;678

*И. Бахытқызы¹, Р. Үсенқызы¹, Д.Ж. Рахимбаева^{2,1}¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.,²ҚР денсаулық сақтау министрлігінің дәрілік заттар мен медициналық техниканы сараптау ұлттық орталығы, Қазақстан, Алматы қ.

*E-mail: inbakh@gmail.com

Кальций альгинаты микросфераларына иммобилизацияланған метилен көгінің босап шығу кинетикасы

Натрий альгинатының гель түзу қасиетін зерттеу үшін кальций хлоридінің әртүрлі концентрацияларында алынған микробөлшектердің ісіну кинетикасы зерттелді. Пролангациялау эффектісін арттыру үшін микробөлшек түріндегі терапиялық жүйелерді ұзақ уақыт бойына дәрілік препаратты орталарда және ағза жасушаларында босататындай етіп алу керек. Осы мақсатта альгинат микробөлшектерінің кебу кинетикасы зерттелді. Кальций альгинаты микробөлшектеріне иммобилизацияланған метилен көгінің микробөлшектерден босап шығу кинетикасы зерттелді. Метилен көгінің микробөлшектерден босап шығуы оның иммобилизацияланған мөлшеріне байланысты екендігі анықталды.

Түйін сөздер: кальций альгинаты, метилен көгі, микробөлшектер, иммобилизация.

I. Bakhytkyzy, R. Usenkyzy, D.DJ. Rahimbaeva

Kinetics of release of methylene blue immobilized in calcium alginate microparticles

The swelling kinetics of microparticles obtained with different concentrations of calcium chloride was studied to learn the ability of sodium alginate to gelation. To increase the effect of prolongation it is necessary to obtain microparticles with sustained release of drugs. For this purpose the drying kinetics of alginate microparticles was investigated. Also the kinetics of release of methylene blue immobilized in calcium alginate microparticles was studied. It was found that the release of methylene blue from the microparticles depends on the amount of immobilized material.

Keywords: calcium alginate, methylene blue, microparticles immobilization.

И. Бахытқызы, Р. Үсенқызы, Д.Ж. Рахимбаева

Кинетика высвобождения метиленового голубого иммобилизованного в микрочастицы альгината кальция

Для изучения способности альгината натрия к гелеобразованию была изучена кинетика набухания микрочастиц, полученных при разной концентрации хлорида кальция. Для увеличения эффекта пролонгации необходимо получать микрочастицы с длительным высвобождением лекарственных препаратов. Для этих целей была изучена кинетика высыхания альгинатных микрочастиц. Была изучена кинетика высвобождения метиленового голубого, иммобилизованного в микрочастицы альгината кальция. Выявлено, что высвобождение метиленового голубого из микрочастиц зависит от количества иммобилизованного вещества.

Ключевые слова: альгинат кальция, метиленовый голубой, микрочастицы, иммобилизация.

Кіріспе

Қазіргі заманғы медико-биологиялық полимерлердің перспективті бағыттарының бірі ұзақ әсер ететін эффективті дәрілік заттар өндіру болып табылады. Антибактериалдық дәрілік заттар микроорганизмді өлтіріп қана қоймай, сонымен қатар, адам ағзасына зиянсыз болуы қажет [1]. Антибактериалдық дәрілік заттарды табиғи және синтетикалық полимерлермен модификациялау, тек қана олардың ағзаға әсер

ету мерзімін созып қоймай, сонымен қатар оның улылығын едәуір төмендетеді. Әдетте дәрілік заттардың организмге әсер ету барысында олардың жалпы шығымы төмендейді [2-3]. Корпускулярлы өте ұсақ бөлшектүріндегі полимерлік дәрілік заттар аса үлкен қызығушылық тудырады. Осындай микробөлшектер немесе микросфералардың өлшемдері микрондық үлестен бірнеше миллиметрге дейін жетеді. Микросфералар алу үшін қолданылатын полимерлі тасымалдағыштардың ішінде табиғи

полисахаридтер маңызды болып есептеледі. Полисахаридтерге жататын альгин қышқылы тұздары қойылған талаптарды толық қанағаттандырады. Альгин қышқылдары және олардың тұздары сұр балдырлардан алынатын полисахаридтер болып табылады [4-5]. Альгин қышқылдары арқылы екі валентті кальций иондарының қатысуымен гель түзіледі [6-7]. Арнайы антибиотиктерден тұратын полимерлі микробөлшектерді көптеген созылмалы ауруларды (мысалы, туберкулезді, қатерлі ісікті) емдеуде қолдануға болады.

Қатерлі ісікті емдеудің перспективті әдістерінің бірі фотодинамикалық терапия болып табылады. Бұл әдіс фотосенсибилизатордың қатерлі ісік ұлпаларында жиналып, белгілі толқын ұзындығындағы лазер сәулесімен әсер еткенде синглетті оттегін түзу қабілетіне негізделген. Ісік ұлпаларында орналасқан оттегін мұндай активті синглетті түрдегі оттегіне айналдыру – рак жасушаларын бұзып, цитотоксикалық эффектін арттырады [8-10]. Қатерлі ісік жасушалары сау ұлпалардың жасушаларына қарағанда фотосенсибилизаторды көбірек жұтатыны анықталған. Осыған байланысты фотодинамикалық ем селективті болып табылады. Фотосенсибилизаторлар улы болмауы қажет, олардың құрылымы біртекті әрі тұрақты болуы шарт, сонымен қатар, олар қатерлі ісік жасушаларында жоғары талғампаздықпен жиналуы керек [11-13].

Фотосенсибилизаторлардың қатерлі ісік жасушаларында көп мөлшерде жиналуын жүзеге

асырудың негізгі бағыты полимерлерді қолдану болып табылады.

Қазіргі таңда әлемдік клиникалық тәжірибеде фотосенсибилизаторлар ретінде тиазин бояуы мен метилен көгі кең ауқымда қолданылады. Олардың емдеу активтіліктері жоғары болғанымен жарыққа тұрақтылығы мен адам организмінде болу уақыты аз болып келеді.

Тәжірибелік бөлім

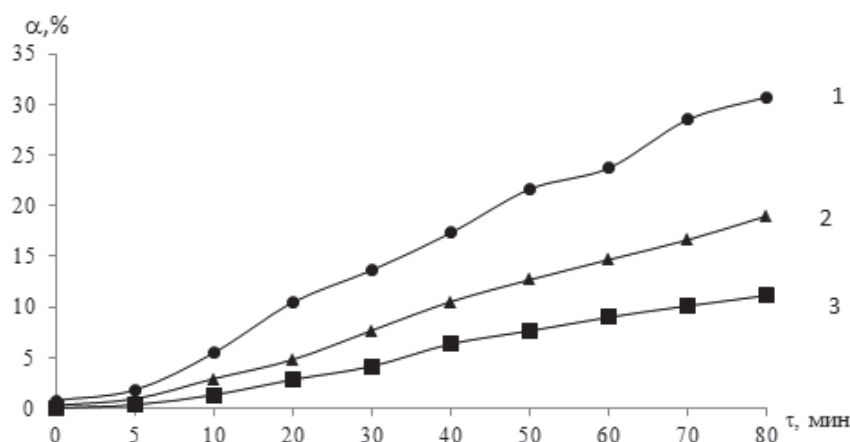
Жұмыста зерттеу нысандары ретінде альгин қышқылы, кальций хлориді және метилен көгі пайдаланылды.

Құрамында иммобилизацияланған метилен көгі бар кальций альгинаты негізіндегі микробөлшектер натрий альгинатының дистильденген судағы ерітіндісіне метилен көгі ерітіндісін қосып, кальций хлоридінің ерітіндісіне тамшылату арқылы алынған. Алынған микробөлшектердің бір бөлігі ауада кептірілді.

Микробөлшектерден метилен көгінің босап шығу Jasco UV/VIS 7850 (Жапон) спектрофотометрінде қалыңдығы 10 мм кварцты кюветада 550 нм толқын ұзындығында зерттелді.

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

Жұмыс барысында CaCl_2 -нің концентрациялары 0,01M; 0,05M; 0,1M; 0,15M ерітінділері мен 2% натрий альгинаты қатысында кальций альгинаты микробөлшектері алынды. Синтезделген микробөлшектердің физиологиялық ерітіндіде ісіну кинетикасы анықталды (1-сурет).



1-сурет. CaCl_2 -нің 0,05M(1); 0,1M (2); 0,2M (3); концентрацияларында синтезделген кальций альгинаты микробөлшектерінің физиологиялық ерітіндіде ісіну кинетикасы

Уақыт өткен сайын ісіну дәрежесі артып, біртіндеп тепе-теңдік мәнге жақындай түседі. Ісіну кинетикасы сұйықтық молекулаларының полимерге ынтықтығы мен олардың полимер ішіндегі диффузиялық процестің жылдамдығымен сипатталады.

Кепкен бөлшектердің ісінуі 0-5 мин аралығында баяу жүретіні анықталды. Бұл заңдылық CaCl_2 -ның концентрациясына тәуелсіз. 10 минутан асқаннан кейін ісіну құбылысы қарқынды орын алатынын байқаймыз.

Кальций хлоридінің төменгі концентрациясында (0,01M) микробөлшектің беті борпылдақ талшықты құрылымға ие болады және алынған микробөлшектер 60 мин асқанда ери бастады. Бұл тігуші Ca^{2+} иондарының аз болуына байланысты.

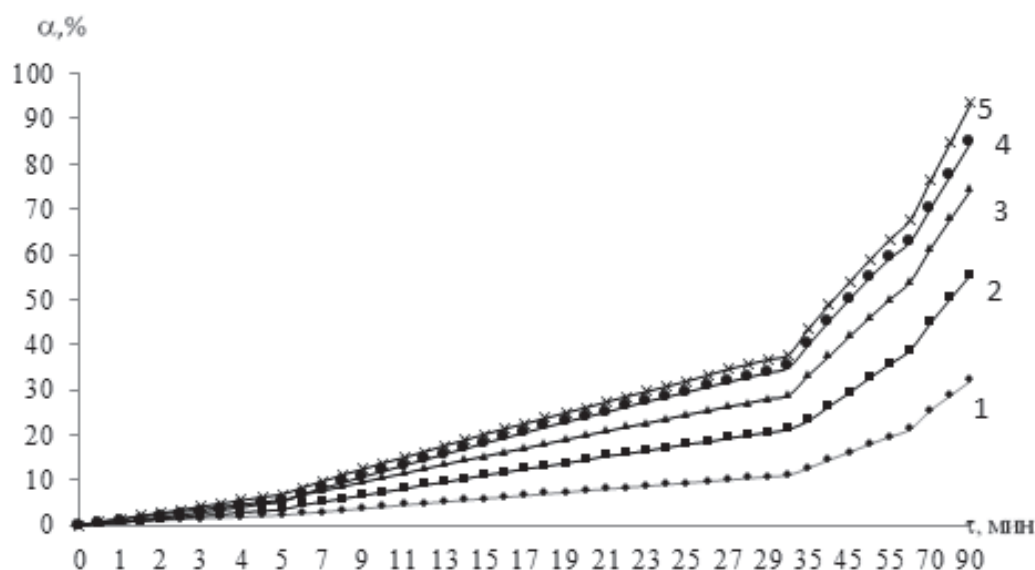
Кальций хлоридінің концентрациясы артқан сайын альгинат беті тығыз болып ісіну қабілеті нашарлайды.

Ең қолайлы микробөлшектер концентрациясы 0,1M CaCl_2 ерітіндісінен алынған, беті өте тығыздау және біртекті құрылым болып табылады.

Кепкен микробөлшектер физиологиялық ерітіндіде ғана ісініп, ал айдалған суда мүлдем ісінгенбейді.

Кальций альгинатынан алынған микробөлшектердің дәрілік затты иммобилизациялап, одан кейін өзінен бөліп шығару кинетикасы оның адам ағзасына созылмалы әсер етуін қамтамасыз етеді. Бұл процесс, негізінен, микробөлшектердің құрылымымен анықталады.

Микробөлшектердің құрылымын олардың кебу кинетикасын анықтай отырып зерттедік.

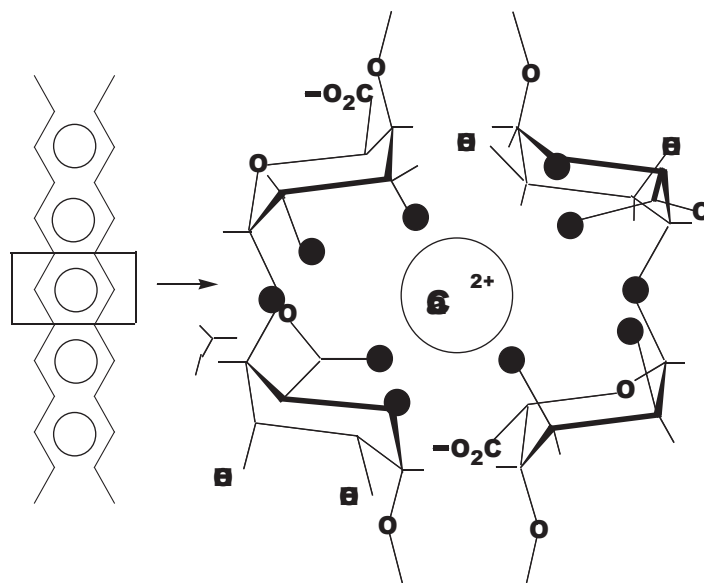


2-сурет. CaCl_2 -нің 0,01M(1); 0,05M(2); 0,1M(3); 0,15M(4); 0,2M(5) концентрацияларында синтезделген кальций альгинаты микробөлшектерінің кебу кинетикасы

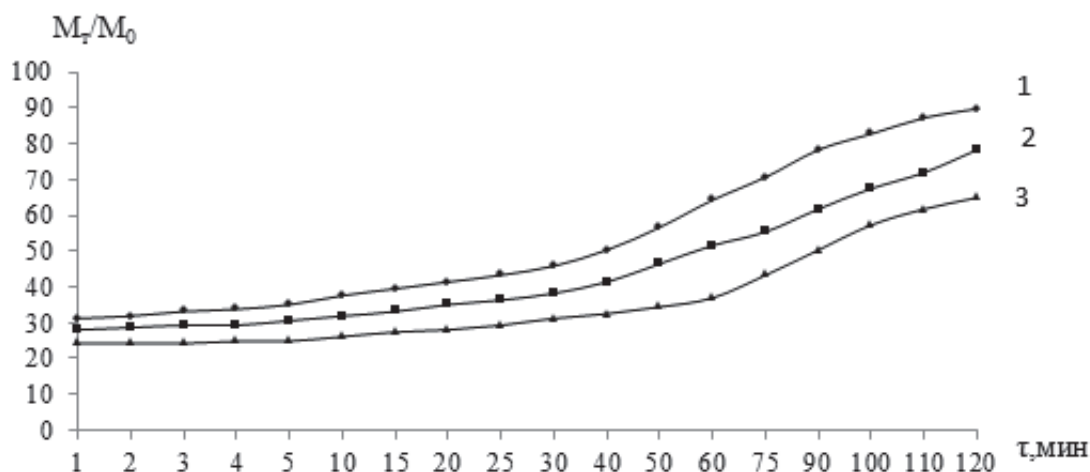
2-суреттен кальций хлоридінің концентрациясы артқан сайын микробөлшектердің кебу кинетикасының артатынын көреміз. Бұл кальций альгинатының құрамындағы Ca^{+2} иондарының концентрациясы артқан сайын оның полимер қаңқасының қатай түсуімен байланысты. Ca^{+2} иондары альгин қышқылымен координациялық байланыстар түзіп микробөлшектер түзетіндігі белгілі [14-15]. Кальций альгинаты гелі түзілу кезіндегі кальций ионының гулулон қышқылы-

ның буындарымен координациялық байланыс түзуінің сызбанұсқасы 3-суретте келтірілген.

Иммобилизацияланған фотосенсибилизатордың альгинатты микробөлшектен шығу кинетикасы зерттелді. 4-суретте ісінген кальций альгинатынан суға босап шығу кинетикасы көрсетілген. Суреттен метилен көгінің иммобилизацияланған мөлшері артқан сайын оның босап шығу жылдамдығының да артатынын көрініп тұр.



3-сурет – Кальций альгинаты гелі түзілу кезіндегі кальций ионының гулулон қышқылының буындарымен координациялануының құрылымдық сызбанұсқасы [14-15]



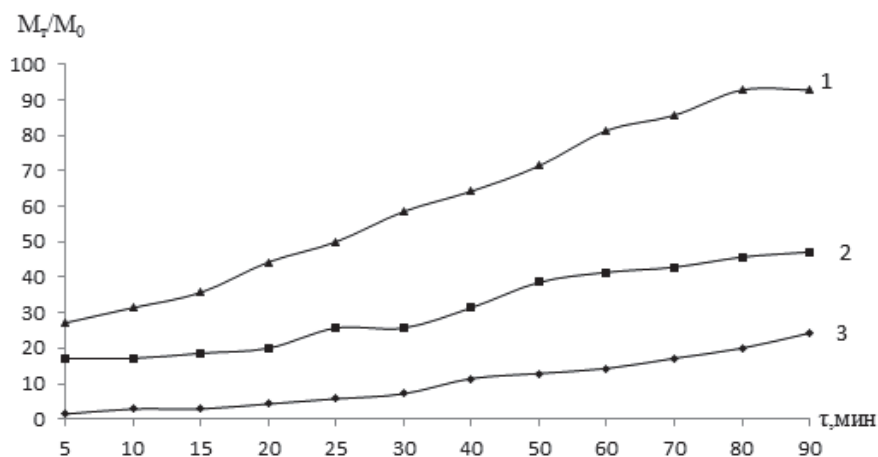
4-сурет – Метилен көгі/Na альгинаты қатынасы 10мг/г(1); 7,5мг/г(2); 5мг/г(3) әр түрлі жүктемелерде метилен көгінің ісінген альгинат бөлшектерінен айдалған суда босап шығу кинетикасы

Сонымен қатар, бұл процестің екі сатыдан тұратынын байқауға болады – бірінші сатысында (50 минутқа дейін) аз жылдамдықпен жүреді. Ал екінші сатысында (50-120 минут аралығында) процесс 1-сатысымен салыстырғанда 2-3 есе жылдамдықпен жүреді. Бұл құбылыс метилен көгі босап шыққанда альгинат бөлшектерінің суда ісінуі артып, соның нәтижесінде, метилен көгінің сулы ортаға босап шығуының оңтайлануынан болу керек.

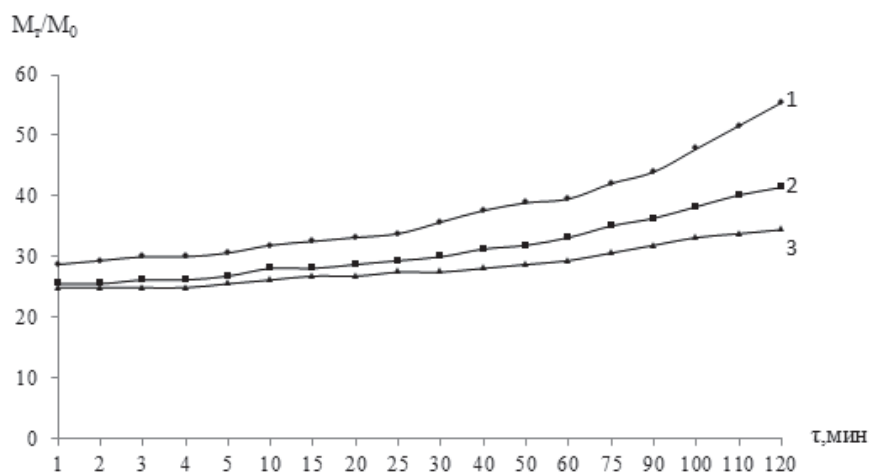
Кептірілген альгинат бөлшектерінен иммобилизацияланған метилен көгінің суда босап шығуы бір сатылы құбылыс (5-сурет).

Бұл кептірілген альгинат бөлшектерінің құрамының ісінеген бөлшектердің құрамынан өзгешелігін көрсетеді.

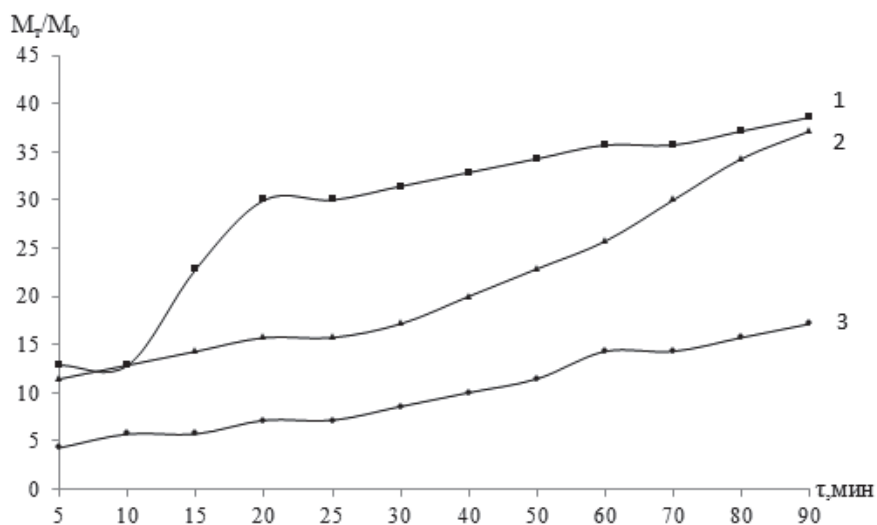
Метилен көгінің ісінген және кепкен альгинат бөлшектерден физиологиялық ерітіндіде шығуын зерттегенде (6-7 сурет), препараттың ең жылдам босап шығуы ісінген бөлшектерде орын алатыны белгілі болды. Алынған нәтижелер кальций альгинаты микробөлшектеріне иммобилизацияланған метилен көгінің босап шығуы Метилен көгі/Na альгинаты қатынасы өскен сайын артатынын көрсетеді.



5-сурет – Метилен көгі/натрий альгинаты қатынасы 10мг/г(1); 7,5мг/г(2); 5мг/г(3) әр түрлі жүктемелерде метилен көгінің кепкен альгинат бөлшектерінен айдалған суда босап шығу кинетикасы



6-сурет – Құрамында метилен көгінің әр түрлі (10мг/г(1); 7,5мг/г(2); 5мг/г(3)) жүктемелері бар ісінген альгинат бөлшектерінен бояудың физиологиялық ерітіндіде босап шығу кинетикасы



7-сурет – Құрамында метилен көгінің әр түрлі (10мг/г(1); 7,5мг/г(2); 5мг/г(3)) жүктемелері бар кепкен альгинат бөлшектерінен бояудың физиологиялық ерітіндіде босап шығу кинетикасы

Қорытынды

Алынған мәліметтерді талдау, кальций альгинаты микробөлшектеріне иммобилизацияланған метилен көгінің микробөлшектерден босап шығу кинетикасы метилен көгінің натрий альгинаты геліндегі жүктемесіне және микробөлшектің құрылымына тікелей тәуелді екенін көрсетті. Микробөлшектердің ісіну және кебу кинетикасын зерттей отырып, кальций хлориді ерітіндісінің концентрациясының артуы микробөлшектердің құрылымының тығызда-

луына алып келеді деген тұжырым жасауға болады. Ал бұл өз кезегінде дәрінің ұзақ уақыт бойы ағзаға әсер ету эффектісін жақсартады. Ісінген және кепкен микробөлшектерге иммобилизацияланған метилен көгінің айдалған суда және физиологиялық ерітіндіде босап шығу кинетикасын салыстыра отырып кепкен микробөлшектердің пролонгациялау эффектісі жақсырақ екенін анықтадық. Микробөлшектерді кептіру олардың құрылымын едәуір өзгертеді. Нәтижесінде метилен көгінің сулы ортаға диффузиялану уақытын ұзартады.

Әдебиеттер

- 1 Samad A., Tariq M., Alam M. I., Akhter M. S. Microsphere: A Novel Drug Delivery System // M. Fanun Colloids in drug delivery – 2010. – Vol.150. – P.154.
- 2 Sime W. J. Alginates // Food Gels. London. –1989. – P.53-89.
- 3 Barnett S.E., Varley S.J. The effects of calcium alginate on wound healing // Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. – 1987. – Vol. 69. – P. 153-155.
- 4 Авакова О.Г. Изучение состава и физико-химических свойств препаратов, выделенных из бурых водорослей. // Материалы Междунар. конф. по фундаментальным наукам «Ломоносов – 2003». – Москва. – 2003. – С. 98-99.
- 5 Оберюхтина И.А., Боголицын К.Г., Попова Н.Р. Исследование физико-химических свойств растворов альгината натрия, полученного из морских бурых водорослей *Laminaria Digitata* // Ж. прикл. химии. – 2001. – № 10(74). – С. 1596-1600.
- 6 Jang K. L., Brand W., Resong M., Mainieri W., Geesey G. G. Feasibility of using alginate to absorb dissolved copper from aqueous media // Environ Prog. – 1990. – Vol. 9. – P. 269-270.
- 7 Jang K. L., Lopez S. L., Eastman S. L., Pryfogle P. Recovery of copper and cobalt by biopolymer gels // Biotechnol. Bioeng. – 1991. – Vol. 37. – P. 266-271.
- 8 Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Получиев В.В. Фотодинамическая терапия. – М.: МИА, 2009. – 192 с.
- 9 Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A., Weishaupt K.R. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors // Cancer Res. – 1976. – Vol.38. – P. 2628-2635.
- 10 Медведев И.Б., Беликова Е.И., Сямичев М.П. Фотодинамическая терапия в офтальмологии. – М.: Красный воин, 2006. – 152 с.
- 11 Чиссов В.В., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // Рос. хим. журн. – 1998. – Т.XLII. – С. 5-16.
- 12 Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журн. – 1996. – №8. – С. 32-40.
- 13 Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Лихванцева В.Г. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии // Вестник офтальмологии. – 2005. – №5. – С. 3-6.
- 14 Braccini I., Perez S. Molecular basis of Ca^{2+} -Induced Gelation in Alginates and Pectins: The Egg-Box Model Revisited // Biomacromolecules. – 2001. – Vol.7, №8. – P. 147-151.
- 15 Martinsen A., Storo I., Skjak-Braek G. Alginate as immobilized material: III. Diffusional properties // Biotechnol. Bioeng. – 1992. – Vol.36. – P. 186-194.

References

- 1 Samad A., Tariq M., Alam M. I., Akhter M. S. Microsphere: A Novel Drug Delivery System // M. Fanun Colloids in drug delivery – 2010. – Vol.150. – P.154.
- 2 Sime W. J. Alginates // Food Gels. London. –1989. – P.53-89.
- 3 Barnett S.E., Varley S.J. The effects of calcium alginate on wound healing // Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. – 1987. – Vol. 69. – P. 153-155.
- 4 Avakova O.G. Izuchenie sostava i fiziko-khimicheskikh svoystv preparatov, vydelennykh iz burykh vodoroslei. // Materialy Mezhdunar. konf. po fundamental'nyh naukam «Lomonosov – 2003». – Moskva. – 2003. – S. 98-99.
- 5 Oberlyukhtina I.A., Bogolitsyn K.G., Popova N.R. Issledovanie fiziko-khimicheskikh svoystv rastvorov al'ginata natriya, poluchennogo iz morskikh burykh vodoroslei *Laminaria Digitata* // Zh. prikl. khimii. – 2001. – № 10(74). – S. 1596-1600.
- 6 Jang K. L., Brand W., Resong M., Mainieri W., Geesey G. G. Feasibility of using alginate to absorb dissolved copper from aqueous media // Environ Prog. – 1990. – Vol. 9. – P. 269-270.