

Литература

- 1 Лаврухина А.К., Юкина Л.В. Аналитическая химия хрома. – М.: Наука, 1979. – 214 с.
- 2 Казицына Л.А., Куплетская Н.Е. Применение УФ, ИК и ЯМР спектроскопии в органической химии. – М.: МГУ, 1968. – 279 с.
- 3 Накамото Кацуо. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. – М.: Мир, 1991. – 535 с.

А.Б.Оразымбетова, С.М.Тәжібаева, Қ.Б.Мұсабеков, М.М.Бүкітбаев
**Металл иондарының иммобилизацияланған *Rhodotorula glutinis* жасушаларындағы
адсорбциясының ерекшеліктері**

Диатомитте иммобилизацияланған *Rhodotorula glutinis* var. *Glutinis* жасушаларымен үш валентті темір және алты валентті хром иондарының сорбциясы зерттелді. Таза жасушалардың және металл иондарымен жанасқан жасушалардың ИҚ -спектроскопиялық зерттеулері жүргізілді.

Кілттік сөздер: ашытқы жасушалары, иммобилизация, диатомит, сорбция, металл иондары.

A.B.Orazymbetova, S.M.Tazhibayeva, K.B.Musabekov, M.M.Burkitbaev
The peculiarities of metal ions adsorption on immobilizing cells *Rhodotorula glutinis*

The investigations of ferric and hexavalentchromium ions sorption by yeast cells*Rhodotorulaglutinis* var.*Glutinis*immobilized ondiatomite were carried out. The Infraredspectroscopic study of cleancells surfaces and cells exposed tometal ions was made.

Keywords: yeast cells, immobilization, diatomite, sorption, metal ions.

УДК 544.773.43

М.М.Бейсебеков, Р.С.Иминова, Г.Ж.Кайралапова, Б.М.Кудайбергенова, Ш.Н.Жумағалиева,
М.К.Бейсебеков, Ж.А.Абилов

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы
E-mail: shynarnur@mail.ru

Органо-минеральные носители лекарственных веществ

Обобщены результаты исследований полимер-глинистых композиционных носителей лекарственных веществ на основе бентонитовой глины Манракского месторождения и анионных (полиакриловая и полиметакриловая кислоты, NaКМЦ, агар-агар), неионогенных (полиакриламид, поли-2-гидроксиэтилакрилат, поливиниловый спирт), полиамфолитных (желатин) полимеров.

Ключевые слова: лекарственные вещества, полимер-глинистые носители.

Исследования по созданию полимерных форм лекарственных препаратов берут свое начало с 80-х годов прошлого столетия [1]. Применение полимеров вместе с лекарствами или иммобилизация на полимерных носителях лекарственных веществ стало возможным за счет особенностей полимеров, в частности, аддитивности свойств полимеров, низкой проникающей способности полимерных ЛВ через клеточные мембраны, низкой способности к обмену веществ, иного механизма проникновения в клетку, для полимеров – эндоцитоз, для НМ ЛВ – диффузия, особенности взаимодействия полимеров с организмом (кооперативное связывание).

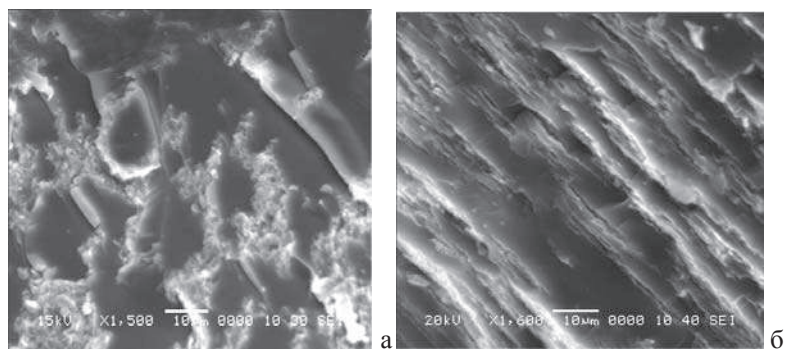
Необходимость разработки удобных, эффективных лекарственных форм синтетических и растительных препаратов, разработанных на кафедре органической химии и химии природных соединений, дала толчок исследованиям в данном направлении. Так, в конце 90-х начаты научные исследования по созданию полимерных форм отечественных лекарственных веществ рихлокаина, АК-29 (академик НАН РК А.Ш. Шарифканов, профессор Ахмедова Ш.С.), алхидина (профессор Бурашева Г.Ш.) [2]. В качестве полимерной матрицы были выбраны, «модные» в то время слабосшитые полимерные гели, так называемые «интеллектуальные материалы», которые обладая всеми положительными особенностями ВРП, имеют ряд преимуществ [3].

Были установлены закономерности связывания лекарственных препаратов – рихлокаина и алхидина с физическими и химически сшитыми гелями органического и неорганического происхождения, кинетики высвобождения ЛВ из полимерной матрицы, получены гелевые и пленочные лекарственные формы алхидина и РХ, были проведены медико-биологические испытания, которые показали терапевтическую эффективность разработанных новых лекарственных форм [4, 5].

Однако на сегодняшний день все используемые в медицинской практике полимеры-носители наряду с преимуществами имеют и недостатки. Так, к недостаткам органических полимерных гелей относятся: 1) низкая механическая прочность и термическая устойчивость (физические гели); 2) склонность к микробной порче (природные гели); 3) относительно низкая сорбционная и пролонгационная способность. К недостаткам неорганических гелей (бентонитовые глины) относятся: 1) отсутствие эластических свойств, свойственных полимерам; 2) относительно низкая набухающая и гелеобразующая способность; 3) низкая десорбционная способность. В связи с этим в течение ряда последних лет нами изучаются возможности получения полимерных композиционных носителей на основе органических и неорганических полимеров, которые, предположительно, сохраняют положительные свойства и будут лишены недостатков своих исходных составляющих. При выборе исходных составляющих композитов исходили из следующих предпосылок:

1. Разрешенность для использования в медицине.
2. Способность к гелеобразованию.
3. Наличие функциональных групп для связывания ЛВ.
4. Взаимосовместимость.

Последнее необходимо для образования однородной композиции, что является одним из основных требований, предъявляемым к лекарственным формам. Для этого компоненты должны быть одноименно заряжены или неионогенны. В противном случае образуется нерастворимый ПЭК, который нарушает однородность композиций. Из этих соображений в качестве непрерывной полимерной фазы композиций отрицательно заряженной БГ выбраны полианионы (полиакриловая и полиметакриловая кислоты, NaКМЦ, агар-агар), неионогенные полимеры (полиакриламид, поли-2-гидроксиэтилакрилат, поливиниловый спирт), полиамфолит – желатин. Глинистым наполнителем в наших композициях выступает бентонитовая глина Манракского месторождения Восточно-Казахстанской области, так называемый «розовый» бентонит, разрешенный для использования в медицине. Глинистые композиционные носители поликарбоновых кислот, полигидроксиэтилакрилата, полиакриламида были получены посредством радикальной полимеризации с применением и без процесса интеркаляции [6-9]. Исследование влияния различных факторов – температуры, степени сшивания, содержания глинистого минерала, ионной силы, природы полимера на степень набухания, а также ИК-спектры композиционных гелей показывают, что взаимодействие между компонентами композиции осуществляется за счет водородных связей между гидроксильными группами на поверхности бентонитовой глины и недиссоциированными карбоксильными группами поликислот. В стабилизации композиций БГ-полимер существенную роль играют гидрофобные взаимодействия углеводородных цепей, которые в большей степени проявляются в случае композиции на основе более гидрофобного ПМАК. Снимки СЭМ (рисунок 1) отчетливо показывают формирование интеркалированного нанокомпозита с полным и равномерным проникновением макромолекул в межслоевое пространство глинистых частиц. Такая кооперация оказывает благотворное влияние на формирование однородных композиций.



БГ-ПАК (а) и БГ-ПМАК (б)

Рисунок 1 – Фотографии сканирующей электронной микроскопии композиций

Результаты исследований закономерностей сорбционной иммобилизации анестетиков рихлокаина и АК-29 показывают, что количество сорбции анестетиков на глинистые композиции ПАК и ПМАК находится в прямопропорциональной зависимости от концентрации ЛВ согласно закону действующих масс. Повышение pH среды благотворно влияет на набухающую и сорбционную способности композиционных гелей, что указывает большую роль поликарбоновых кислот в композиции при сорбции рихлокаина. Повышение содержания БГ увеличивает сорбирующую способность композиции. Композиты БГ-ПКК обладают также термочувствительностью, проявляемую в увеличении степени набухания, сорбции и десорбции с повышением температуры. При этом, зависимость высвобождения рихлокаина от pH имеет характерную S-образную форму, что объясняется низкой ионизацией макромолекулярной цепи и незначительной степенью набухания в сильнокислой области pH, приводящей к малым значениям десорбции. Выброс ЛВ, соответствующий области pH=3-6, соответствует процессу диссоциации карбоксильных групп, разворачиванию макромолекулярного клубка, а также сильному набуханию бентонитовой глины. Достижение максимальных значений десорбции в области pH, близкой к pK является следствием диссоциации анестетика.

В случае композиций бентонитовой глины с неионогенными полимерами процесс интеркаляции способствует равномерному распределению последней в полимерной матрице и получению композиционных гелевых носителей ЛВ с повышенными сорбирующей и пролонгирующей способностями. Температурная чувствительность композиции БГ-ПГЭА выражается в некотором сжатии геля при повышении температуры, свидетельствующем о превалировании гидрофобных взаимодействий. Обратная картина зависимости набухающей способности от температуры в композитной системе БГ-ПАА объясняется различием в природе взаимодействий, в частности баланса между водородными и гидрофобными взаимодействиями систем БГ-ПГЭА и БГ-ПАА. Сорбционная иммобилизация рихлокаина и АК-29 на гелях БГ-ПГЭА и БГ-ПАА в результате приобретения композициями полиэлектролитного характера осуществляется за счет электростатических сил, гидрофобных взаимодействий и водородных связей. По релизу анестетиков полимер-глинистые гели занимают промежуточное положение между выходом ЛВ из гелей гомополимеров и чистой бентонитовой глины и в течение 3 суток составляет 5-30 %. При повышении температуры происходит замедление высвобождения лекарственного вещества из гелей БГ-ПГЭА, а в случае БГ-ПАА некоторое усиление выхода. Первый факт подтверждает предположение о влиянии гидрофобных взаимодействий на связывание ЛВ с композитами БГ-ПГЭА. А для глинистых композиций ПАА, вероятно преобладание водородных связей обуславливает обратный характер зависимости высвобождения ЛВ

Подытоживая результаты исследований синтеза, физико-химических, сорбционно-десорбционных свойств химически сшитых полимер-глинистых композитов на основе полиакрилатов и бентонитовой глины, можно отметить следующие положительные характеристики композитов по сравнению с исходными компонентами (таблица 1). По сравнению с бентонитовой глиной наблюдается: улучшение набухающей способности; улучшение десорбционных показателей; образование прочного химически сшитого геля с равномерно распределенными частицами глины. По сравнению с гомополимерами: улучшение сорбционной способности; повышение пролонгационного эффекта. Кроме того, наличие множества факторов, позволяющих регулировать эти практически важные характеристики, свидетельствуют о перспективности предлагаемых композиционных материалов для применения в качестве носителей ЛВ.

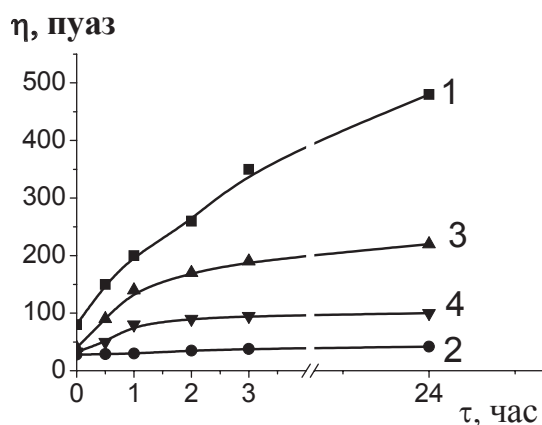
Композиты на основе самоструктурирующихся полимеров (желатина, NaКМЦ, агар-агар, ПВС) получены механическим перемешиванием с бентонитовой глиной. Концентрационные зависимости набухания бентонитовой глины в растворах полимеров проходят через максимум и свидетельствуют о том, что при низких концентрациях полимера единичные контакты за счет водородных связей между полимером и частицами глины могут привести к гидрофилизации и дополнительному набуханию глины.

Таблица 1 – Значения степени набухания, сорбции и десорбции рихлокаина гелей БГ, гомополимеров и композиционных гелей

Носитель	α , г/г	Сорбция, %	Десорбция, %
БГ	10-14	80-90	2-5
ПАК Г (СА= 0,5 мол.%)	300	20-36	75-85
ПМАК Г (СА=0,5	250	18-28	70-76

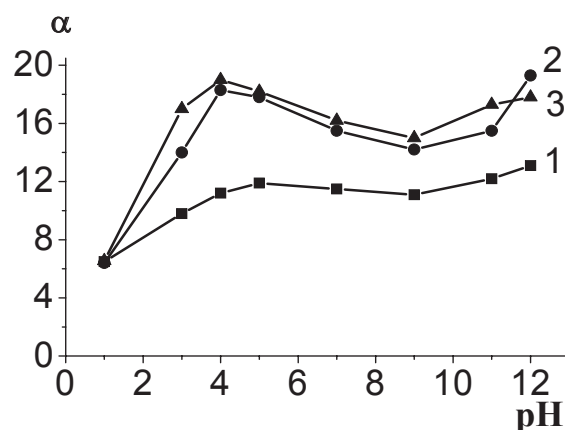
мол.%)			
ПАА Г (СА=0,1 мол.%)	36	12-17	22-30
ПГЭА Г (СА=0,1 мол.%)	30	8-15	24-32
БГ-ПАК Г (СА= 0,5 мол.%)	150	50-60	13-18
БГ-ПМАК Г (СА=0,5 мол.%)	75	25-35	12-16
БГ-ПАА Г (СА=0,1 мол.%)	30	15-20	13-17
БГ-ПГЭА Г (СА=0,1 мол.%)	22	16-21	13-15

С повышением концентрации полимера вступает в действие флокуляционный механизм, который приводит к некоторому укрупнению дисперсной системы. При переходе от бентонитовой глины к полимерным композициям наблюдается усиление структурирования (рисунок 2). Однородность и совместимость данных систем может быть обусловлена некулоновской природой взаимодействия компонентов композиции. Зависимость от pH среды носит экстремальный характер. Минимум набухания соответствует изоэлектрической точке бентонитовой глины (Al_2O_3 $pI=9,2$, рисунок 3).



1 – желатин 7%; (2) – бентонитовая глина 7%; (3) [желатин:глина]=75:25;(4) – [желатин:глина]=50:50

Рисунок 2 – Кинетика структурирования бентонитово-желатиновых гелей



1 - вода; [жел.] = 2 – 0,05 %; 3 – 0,1 %

Рисунок 3 – Зависимость степени набухания глины в желатиновых растворах от pH среды

Исследования морфологической структуры композиций ПВС-глина методом сканирующей электронной микроскопии показали (рисунок 4), что образуется комплекс с упорядоченной структурой, состоящий из однородных микроструктурных единиц размерами $\sim 1-3$ μm .

В зависимости от различных факторов (состава композиции, ионной силы), сорбция рихлокаина составляет 40-95 %. С повышением содержания бентонитовой глины в составе композиций увеличивается сорбция анестетика, электростатически связывающегося с матрицей. Значения десорбции рихлокаина в зависимости от различных факторов колеблется в пределах 5-50 %. Десорбция анестетика тем интенсивнее, чем больше содержание анестетика в составе композита. Используя кристаллохимическую формулу Манракской бентонитовой глины, предложенной академиком Ш.Б. Баталовой рассчитаны мольные составы полимер-глинистых композитов в пересчете на 100 элементарных ячеек глины. С уменьшением БГ в композите количество рихлокаина в комплексе уменьшается в 2-3 раза. Имеющее место сверхмольное связывание при больших n ($0.2 \div 0.3$), по-видимому, обусловлено участием полимерного компонента в сорбции анестетика и полимолекулярным характером связывания. По результатам исследования кинетики десорбции алхидаина из композиционных гелей выше всех по скорости и степени высвобождения из

композиционных гелей, расположены полисахариды – 40 %, проантоцианидинов в течение суток высвобождается 30 %, а аминокислот всего 3 %, что связано с размерами их молекул.

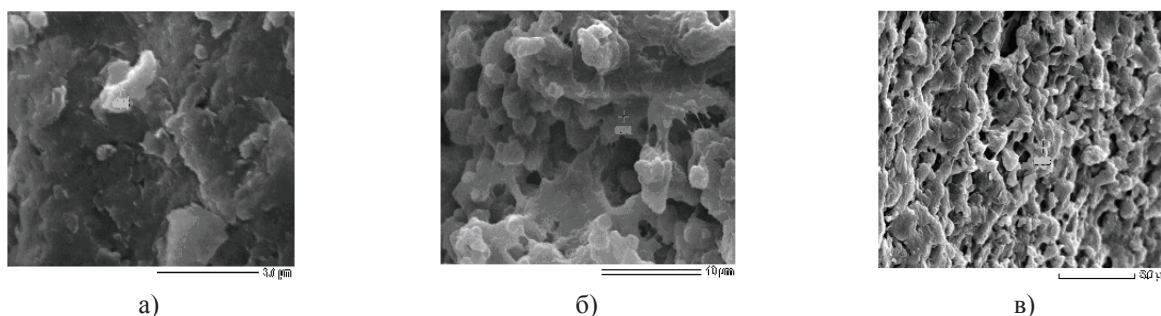


Рисунок 4 – Снимки сканирующей электронной микроскопии БГ (а); ПВС (б); композиция БГ-ПВС (в)

В разработанные композиты композиционным и сорбционным способами были иммобилизованы ЛП – рихлокаин и алхидин и получены гелевые и пленочные лекарственные формы [10-14]. Проведенные в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и Пакистанском Международном научном центре г. Карачи медико-биологические исследования показали пролонгированную анальгетическую, противовоспалительную, противоожоговую и противоопухолевую активности полученных лекарственных форм на уровне международных стандартов.

По всему можно заключить о перспективности полимер-глинистых композитов в качестве носителей ЛВ. В настоящее время ведутся поиски возможностей расширения спектра областей применения разработанных композиционных материалов, в частности, возможности применения их в качестве сорбентов ПАВ и тяжелых металлов.

Литература

- 1 Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. – М.:Химия, 1986. – 210 с.
- 2 Пат. № 3191 РК. / Шарифканов А.Ш., Ахмедова Ш.С., Мурзагулова К.Б., Самарина Г.И., Галенко-Ярошевский П.А.; опубл. 13.04.1998.
- 3 Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Исаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы: Комплекс, – 2000. – 210 с.
- 4 Токтабаева А.К., Абилов Ж.А., Бейсебеков М.К., Ахмедова Ш.С. // Proceed. the 5th Intern. Symp. of Turkic Languages Countries on Polymers and Composites. – Алматы. – 1999. – С.37-43
- 5 Предпатент № 2000/1312.1 РК, МПК А61К31/00. / Бейсебеков М.К., Токтабаева А.К., Шоинбекова А.К., Абдыкадырова Б.А., Абилов Ж.А., Зазулевская Л.Я., Ахмедова Ш.С.. – Оpubл. 14.12.2000.
- 6 Kudaibergenova B.M., Zhumagalieva Sh. N., Beysebekov M.K., Abilov Zh.A. // Journal of Applied Polymer Science, 2007. – Vol.106, – I 3. – P. 1601-1605.
- 7 Кудайбергенова Б.М., Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., Абилов Ж.А., Чаудхари М.И. // Журнал прикладной химии, 2008. – Т. 81, Вып. 6. – С. 1005-1008.
- 8 Кудайбергенова Б.М., Бейсебеков М.К., Жумагалиева Ш.Н., Абилов Ж.А. // Химический журнал Казахстана. – 2008. – Специальный выпуск. – С. 197-202.
- 9 Иминова Р.С., Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., Абилов Ж.А., Мун Г.А. // Химический журнал Казахстана. – 2008. – Специальный выпуск. – С. 184-189.
- 10 Кудайбергенова Б.М., Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., Абилов Ж.А., Зазулевская Л.Я., Исакова М.К. // Инновационный патент № 21304, Оpubл. 15.06. 2009, бюл. № 6.
- 11 Кудайбергенова Б.М., Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., Абилов Ж.А., Зазулевская Л.Я., Исакова М.К., Бурашева Г.Ш. // Инновационный патент № 21919, Оpubл. 15.12. 2009, бюл. № 12, МПК А61Р 1/02 (2006.01), 28.04.2009.
- 12 Кудайбергенова Б.М., Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., Абилов Ж.А., Зазулевская Л.Я., Исакова М.К., Ахмедова Ш.С. // Инновационный патент № 21421 2008/07407.1, МПК А61К 1/02 (2006.01), опубл. 15.07.2009, бюл. № 7.
- 13 Иминова Р.С. Жумагалиева Ш.Н., Бейсебеков М.К., Абилов Ж.А., Мун Г.А. // Инновационный патент № 21859. Оpubл. 16.11.2009, Бюл. № 11, МПК С08L101/14; 83/02 С08К 3/34; 7/26, В01J20/12; 20/26.
- 14 Кайралалова Г.Ж., Жумагалиева Ш.Н., Абилов Ж.А., Бейсебеков М.К. // Заключение о выдаче инновационного патента РК, заявка № 2009/0088.1 от 20.01.2009 МПК С08L101/14 (2006.01); С08L83/02 (2006.01); С08К3/34 (2006.01); С08К 7/26 (2006.01); В01J20/12 (2006.01); В01J20/26(2006.01).

М.М.Бейсебеков, Р.С.Иминова, Г.Ж.Қайралапова, Б.М.Құдайбергенова, Ш.Н.Жұмағалиева,
М.Қ.Бейсебеков, Ж.Ә. Әбілов

Дәрілік заттардың органо-минералды тасымалдаушылары

Маңырақ жерінің бентонит сазы және анионды (полиакрил және полиметакрил қышқылдары, NaКМЦ, агар-агар), бейионогенді (полиакриламид, поли-2-гидроксиэтилакрилат, поливинил спирті), амфолитті (желатин) полимерлері негізіндегі дәрілік заттардың полимер-сазды композициялық тасымалдаушыларын зерттеу нәтижелері тұжырылымдалынған.

Кілттік сөздер: дәрілік заттар, полимер-саз тасымалдаушылар.

M. M.Beysebekov, R.S.Iminova, G. Zh.Kayralapova, B.M.Kudaybergenova, Sh.N.Zhumagaliyeva,
M.K.Beysebekov, Zh.A.Abilov

Organo-mineral carriers of medicinal substances

Results of researches polymer-clay composite carriers of medicinal substances on the basis of Manrak bentonite clay and anionic (polyacrylic and polimetaacrylic acids, NaCMC, agar-agar), nonionic (polyacrylamide, poly-2-hydroxyethylacrylate, polyvinyl alcohol), polyampholit (gelatin) polymers have been given.

Keywords: medicinal substances, polymer-clay carriers.

УДК 544.77

А.Қ.Таныбаева, С.М.Тәжібаева, Қ.Б.Мұсабеков, Ә.Қ.Қоканбаев, ¹Ұ.С.Байменова, ²А.Е. Битемирова

әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, г. Алматы

¹Регионалды әлеуметтік-инновациялық университеті, Қазақстан, г. Шымкент

Южно-Казахстанский государственный педагогический институт, Қазақстан, г. Шымкент

Сорбит қатысында агар-қауын езбесі сірнелерін алу

Агар-қауын езбесі жүйесінде тағамдық сірнелер алынып, олардың құрылым түзу ерекшеліктері анықталды. Сірне құрамындағы қанттың үлесін азайту мақсатында оны сорбитпен алмастыру тәжірибелері жасалды. Қант пен сорбиттің агар-қауын езбесі жүйесінің беріктігіне әсер ету қисықтарында 0,05% аймағында минимум табылып, қисықтардың ұқсастығы олардың агармен және қауын езбесі құрамындағы пектиндермен әрекеттесу механизмдерінің ұқсастығымен түсіндірілді. Сірне түзілу үрдісі сутектік байланыстармен гидрофобтық әрекеттесулер арқылы жүретіндігі көрсетілді.

Кілттік сөздер: агар-агар, қауын езбесі, қанталмастырғыш, сорбит, сірне, беріктік.

Кіріспе

Емдік-профилактикалық, диабеттік және диеталық бағыттағы тағамдық өнімдерді өндіру мен жетілдіру барлық әлемнің дамыған мемлекеттерінің тамақ өнеркәсіптері үшін халық денсаулығы мен өмір сүруінің негізін қалайтын стратегиялық бағыт болып табылады.

Тағам өнеркәсібі саласының көкейтесті мәселелерінің бірі – антидиабеттік тағамдар жасау. Осыған орай желелік тағамдар дайындауға агар-агарға қауын езбесін енгізу қажетті қанттың мөлшерін азайтады. Ал сірнеге қосылатын қанттың өзін де басқа заттармен алмастыруға болады. Қазіргі заманда арнайы тағамдар алу мақсатында бірталай қанттың алмастырғыштары қолданылады, олар – стевия, сорбит, фруктоза, эритритол, мальтит, сукролаза [1-4]. Осы заттардың қатысында бірталай жеміс-жидектердің тағамдық сірнесі алынған[5] және олардың беріктігі мен органолептикалық қасиеттері тағамдық сірнелерге қойылатын талаптарға сай болған. Осыған орай қауын-агар жүйесінің құрылым түзуіне сорбиттің әсері зерттелді.

Тәжірибелік бөлім

Полимерлердің құрылымдану дәрежесін сипаттау үшін қарапайым әдіс – Ребиндердің беріктікті өлшеу әдісі қолданылады [6]. Әдіс құрылымданған сірнеден қатпарлы пластинканы шығаруға жұмсалатын күшті өлшеуге негізделеді және сол арқылы беріктікті есептеуге мүмкіндік береді. Агар және қауын жоғарғы молекулалық қосылыстар болып табылатындықтан, олардың ерітінділеріне