

- 24 Gil B., Sanz M.J., Bustos G. et al. Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipase A₂ and inflammatory responses in mice // *Life Sci.* - 1994. - Vol. 54. - P. PL333-PL338.
- 25 Gali S.J. New concepts about mast cells // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 257-265.
- 26 Bennett J.P., Gomperts B.D., Wollenweber E. Inhibitory effect of natural flavonoids on secretion from mast cells and neutrophils // *Arzneim-Forsch. Drug Res.* - 1981. - № 31. - P. 433-437.
- 27 Middleton E., Drzewiecki G., Krishnarao D. Quercetin: An inhibitor of antigen-induced human basophil histamine release // *J. Immunol.* - 1981. - № 127. - P. 546-550.
- 28 Shoshan V., Mac Lennan D.H. Quercetin interaction with the (Ca²⁺ 1 Mg²⁺) ATPase of sarcoplasmic reticulum // *J. Biol. Chem.* - 1981. - Vol. 256. - P. 887-892.
- 29 Murakami S., Muramatsu M., Otomo S. Inhibition of gastric H₁, K(1)-ATPase by quercetin // *J. Enzyme Inhib.* - 1992. - Vol. 5. - P. 293-298.
- 30 Cotellet N., Bernier J.L., Catteu J.P. et al. Antioxidant properties of hydroxy-flavones // *Free Radic. Biol. Med.* - 1996. - Vol. 20, № 1. - P. 35-43.
- 31 Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // *J. Nutr. Biochem.* - 2002. - Vol. 13. - P. 572-584.
- 32 Zhusupova G.E., Abilkaeva S.A. Dimeric prodelphinidins from *Limonium gmelinii* roots. III // *Chemistry of Natural Compounds.* - 2006. - № 2. - C.134-138. <http://dx.doi.org/10.1007/s10600-006-0068-8>.
- 33 Zhanar A. Kozhamkulova, Mohamed M. Radwanb, Galiya E. Zhusupova, Zharilkasin Zh. Abilov, Saniya N. Rahadilova and Samir A. Ross. Gmelinoside I, a New Flavonol Glycoside from *Limonium gmelinii* // *Natural Product Communications.* - 2010, Vol. 5, № 1-2.
- 34 Shalakhmetova T.M., Zhusupova G.E., Askarova Sh.N. Antiodidative and hepatoprotective properties of phytomedicine extracted from *Limonium Gmelinii* // *International journal of biology and chemistry* - 2010. - №1. - P.61-66.

LIMONIUM GMELINII ӨСІМДІГІНІҢ НЕГІЗІНДЕ АЛЫНҒАН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ СТАНДАРТТАУ, БИОЛОГИЯЛЫҚ АКТИВТІЛІК ЖӘНЕ ПАЙДАЛАНУ

Г.Е. Жусупова, Ж.Ә. Әбілов, Ж.А. Абдраимова, А.В. Гадецкая, Ж.А. Қожамкулова, М. Сейлғазы, С.В. Айбулатова, М. Шыңғысбаева

Limonium gmelinii өсімдік түрінің химиялық зерттеулері, оның негізінде кең ауқымды әсер беруші эффективті препарат алу және практикалы медицинаға ұсыну мәліметтері берілген.

STANDARDIZATION, BIOLOGICAL ACTIVITY AND APPLICATION OF MEDICINES FROM PLANTS LIMONIUM GMELINII

G.E. Zhusupova, Zh.A. Abilov, Zh.A. Abdraimova, A.V. Gadetskaya, Zh.A. Kozhamkulova, M. Seilgazy, C.V. Aibulatova, M. Shingisbaeva

There are the data on the chemical study for plants of the genus Limonium gmelinii and of the creation on their basis the effective medicines of wide action range which introduced into practical medicine.

УДК 541.64

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ТИОЛИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГИДРОКСИЭТИЛАКРИЛАТА И 3-МЕРКАПТОПРОПИЛМЕТОКСИСИЛАНА

Г.С. Ирмухаметова¹, В.В. Хуторянский², Г.А. Мун¹

¹КазНУ им. аль-Фараби, г.Алматы, Казахстан, Galiya.Irmukhametova@kaznu.kz

²Университет Рединга, Школа Фармации, г. Рединг, Великобритания

В настоящей работе был получен и охарактеризован тиолированный полимер на основе неонного полигидроксиэтилакрилата (ПГЭМА) и 3-меркаптопропилметоксисилана (МПТС). Методами Раман-спектроскопии и Элманса было показано присутствие тиольных групп в модифицированном полимере.

Мукоадгезивными полимерными носителями лекарственных веществ являются синтетические или натуральные макромолекулы, способные прилипать к мукозным поверхностям. Первое понятие о мукоадгезивных полимерах появилась в фармацевтической литературе более 40 лет назад и сейчас оно рассматривается как перспективный способ создания лекарственных систем пролонгированного

действия, с возможностью определенного расположения систем по доставке лекарств на различных мукозных поверхностях. Мукоадгезивные материалы сами по себе могут быть так же использованы в качестве терапевтических материалов, в качестве покрытия и защиты поврежденных тканей (язва желудка или повреждения оральной мукозы) или в качестве лубрикантов (при кариесе зубов, для лечения глазных и вагинальных заболеваний). Мукоадгезивные свойства широкого круга мукоадгезивных полимеров были описаны в различных работах [1-3].

Механизм адгезии мукоадгезивов на поверхность мукозной мембраны достаточно сложный и зависит от многих факторов: природы адгезивной поверхности, сил, способствующих прочному сцеплению [3, 4]. Тиолированные полимеры обладают большей мукоадгезией по сравнению с соответствующими немодифицированными полимерами благодаря ковалентной природе дисульфидных связей, образующихся со слоем муцина [5-7]. Кроме того, известно, что по сравнению с анионными и катионными полимерами, мукоадгезивные свойства неионных полимеров, таких как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и поливинилпирролидон не подвержены влиянию полиэлектролитов, благодаря чему они обладают более продолжительной адгезией [8]. Ранее сообщалось о том, что природные полисахариды, производные целлюлозы, поливинилпирролидон и полиэтиленгликоль обладают более низкой мукоадгезией по сравнению с карбополом, поликарбофилом, полиакриловой кислотой [2]. Кроме того, другие экспериментальные данные показали, что ПГЭМА в действительности обладает отталкивающим свойством по отношению к муцинам в водных растворах. Это объяснялось тем, что ПГЭМА обладает только гидроксильными группами, способными к образованию водородных связей и эта их способность экранируется многочисленными молекулами воды [9].

Таким образом, в настоящей работе были осуществлены попытки улучшить мукоадгезивные свойства неионного ПГЭМА с помощью ковалентного связывания МПТС и АПТС.

Экспериментальная часть

Материалы

3-меркаптопропилтриметоксисилан (МПТС, 95%) фирмы ABCR GmbH & Co (Германия), 5,5'-дителибис(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ, $\geq 98\%$ (TLC)), гидрохлорид цистеина фирмы Sigma-Aldrich. Диметилсульфоксид (ДМСО), HCl и NaOH лабораторной степени очистки фирмы Fisher Scientific Ltd (UK).

Синтез полигидроксиэтилметакрилата (ПГЭМА) модифицированного 3-меркаптопропилметоксисилоном в присутствии HCl (ПГЭМА-МПТС-HCl) и NaOH (ПГЭМА-МПТС-NaOH).

0,52 г ПГЭМА растворили в 20 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и добавили 0,75 мл МПТС и 0,5 мл 0,5М HCl для получения ПГЭМА-МПТС-HCl и 0,5 мл 0,5М NaOH для получения ПГЭМА-МПТС-NaOH. Процесс смешения и синтеза проходил при непрерывном перемешивании в течение 24 часов. Полученный полимер был очищен с помощью целлюлозной диализной мембраны 12400 Da в дистиллированной воде в течение 6 часов, в этаноле в течение 12 часов и снова в дистиллированной воде в течение 2 дней. Очищенный образец был высушен в лиофильной сушке Heto Power Dry LL 3000 freeze-drier (Thermo Electron Corporation) в течение 3 дней до полного высыхания.

Характеристика полученных полимеров

Raman спектроскопия

FT-Raman спектры были записаны с использованием FT-Raman NXR 9600 (Thermo Scientific). Спектры были сняты для сухих образцов полимеров, предварительно высушенных в лиофильной сушке. Спектры МПТС были записаны для жидкого образца.

Метод Элмана

Содержание тиольных групп в полимере было установлено методом Элмана [14]. Дисперсия тиолированного полимера с концентрацией 2 мг/мл в 500 μ л раствора фосфатного буфера (0.5 моль/л, pH 8) была приготовлена и оставлена на 1 час. Тем временем 3 мг реагента Элманса или ДНБА растворили в 10 мл 0,5 моль/л фосфатном буфере при pH 8. Затем 500 μ л раствора ДТНБ смешали с 500 μ л раствора полимера и поместили в темное место на 90 мин. После этого полученная полимерная дисперсия была отцентрифугирована в течение 10 мин. Со скоростью 3000 об/мин на центрифуге (Sanyo, MSE Micro Centaur). И 300 μ л фильтрата было помещено в 96-ячеистую тарелку для микротитрования. Величина абсорбции была измерена при длине волны 405 нм с помощью (Spectra max 340 PC). Концентрация тиольных групп была рассчитана из калибровочной кривой для

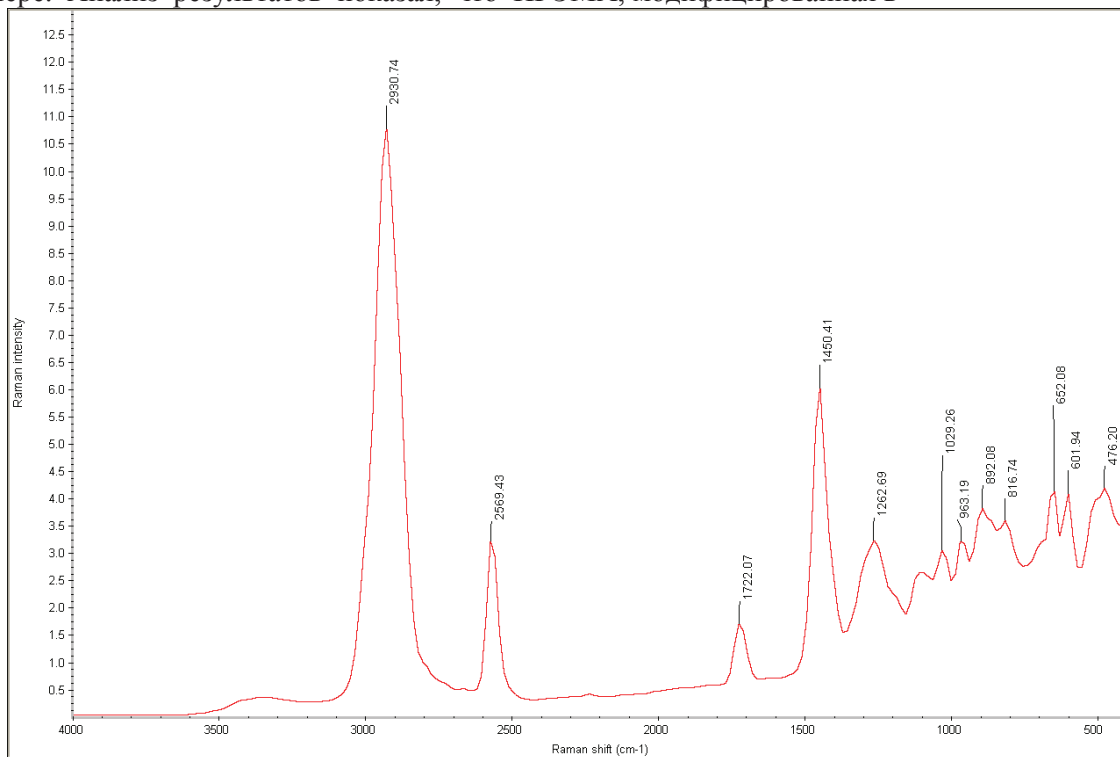
гидрохлорида цистеина, которая была рассчитана из серии растворов проанализированных при тех же условиях в интервале концентраций 0.020 – 0.793 $\mu\text{моль/мл}$.

Результаты и их обсуждение

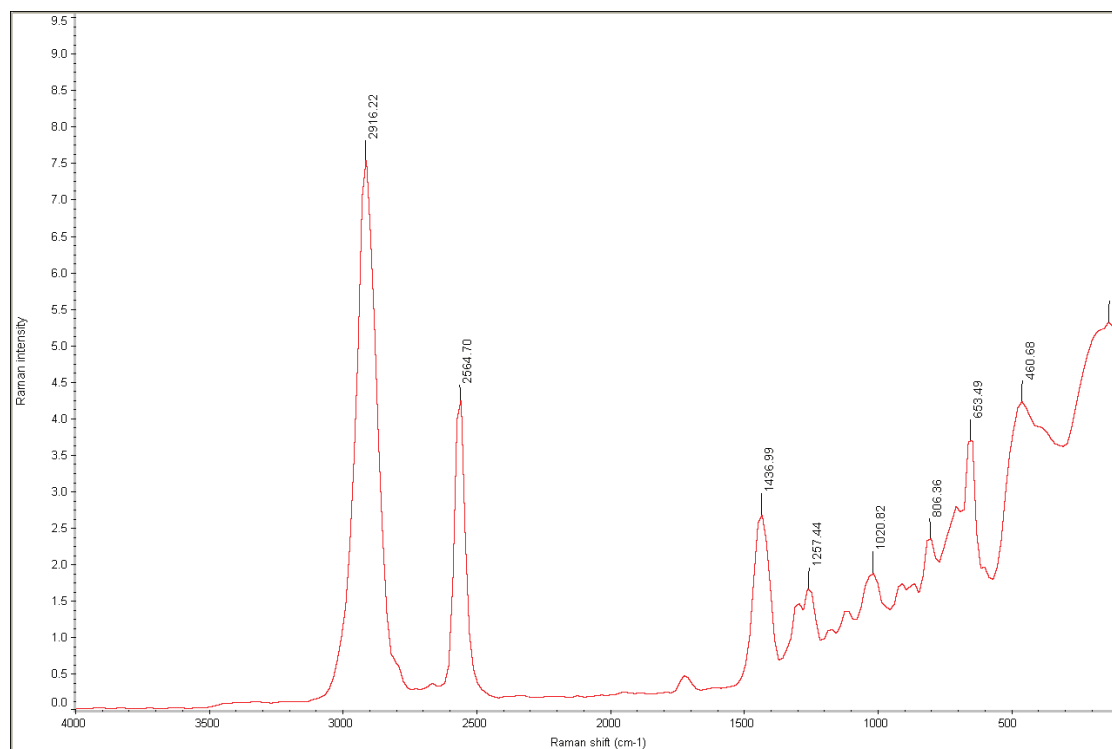
ПГЭМА является нетоксичным биосовместимым, гидрофильным, инертным полимером, проницаемым для жидких тканей. Он используется в микроскопии, в качестве покрытий для имплантов и протезов, для контактных линз, в качестве микросфер в адсорбционных исследованиях и т.д. Поскольку полимер содержит гидроксильные группы, МПТС, содержащий метоксисилановые и тиольные группы, может быть ковалентно связан с ним с помощью реакции конденсации метоксисилановых групп МПТС в присутствии кислотных или основных катализаторов. В результате реакции образуются Si-O-Si связи между силоксановыми группами органосилоксанов и OH группами полимеров.

В результате реакции ПГЭМА в растворе диметилсульфоксида (ДМСО) в присутствии NaOH и HCl в качестве катализатора с МПТС был получен модифицированный полимер с тиольными группами в составе, что было подтверждено FT-Raman спектроскопией. Анализ Raman-спектров ПГЭМА_МПТС_HCl (Рисунок 1 а) и ПГЭМА_МПТС_NaOH (Рисунок 1 б) показал появление новых пиков при 2569 см^{-1} , принадлежащих колебаниям SH групп [11,12] и 2573 см^{-1} , принадлежащих колебаниям групп МПТС (Рисунок 1 в). Присутствие сдвинутого пика при 652 см^{-1} и 653 см^{-1} обнаружено на спектрах ПГЭМА_МПТС_HCl (рисунок 1 а) и ПГЭМА_МПТС_NaOH (рисунок 1 б) соответственно, ответственных за колебание C-S групп МПТС при 641 см^{-1} (Рисунок 1 в). Так же новые пики при 476 см^{-1} (Рисунок 1 а) подтверждает присутствие Si-O-Si связи в модифицированных полимерах [13].

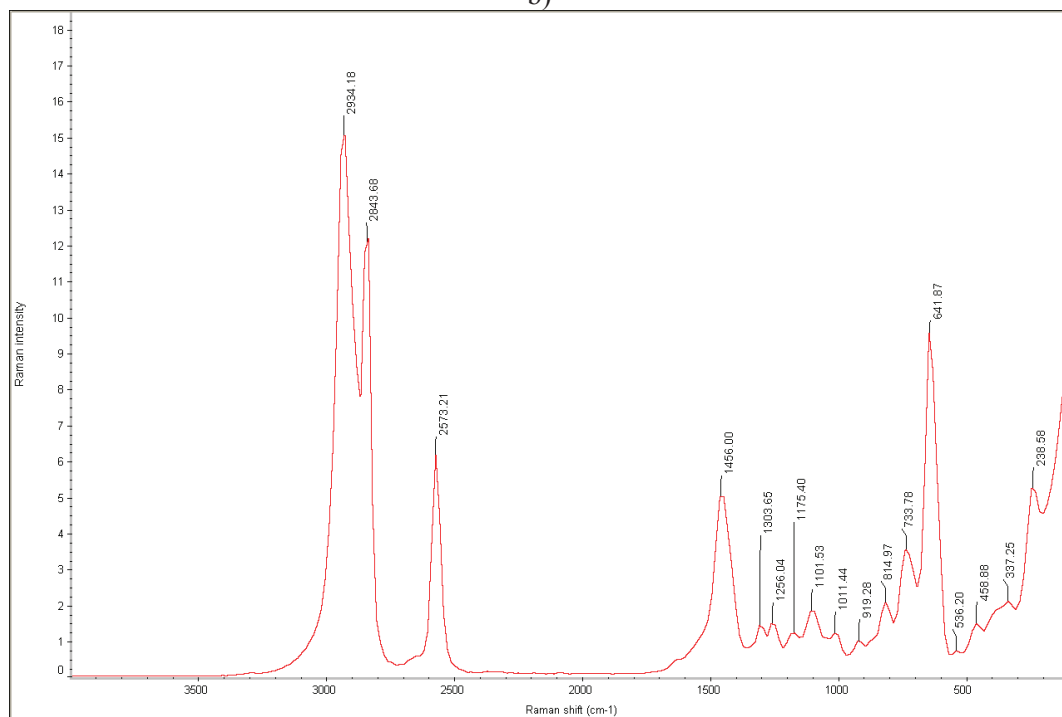
Степень модификации ПГЭМА была определена с помощью определения количества тиольных групп МПТС с использованием реагента Элмана (5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты, ДТНБ) [14]. Протокол эксперимента описан в экспериментальной части. На основании полученных данных была построена калибровочная кривая (рисунок 2) и рассчитано содержание тиольных групп в полимере. Анализ результатов показал, что ПГЭМА, модифицированная в



а)



b)



c)

Рисунок 1. Raman-спектры ПГЭМА_МПТС_HCl (а), ПГЭМА_МПТС_NaOH (б) и МПТС (в).

присутствие HCl (ПГЭМА_МПТС_HCl) содержит 149 ± 15 $\mu\text{моль/мг}$, что в три раза больше по сравнению с ПГЭМА, модифицированной NaOH (ПГЭМА_МПТС_NaOH), где было установлено содержание SH групп 55 ± 7 $\mu\text{моль/мг}$. Вероятно, такая разница обусловлена способностью тиольных групп подвергаться протонированию и депротонированию при изменении pH окружающей среды. В случае прививки в кислой среде SH группы МПТС протонированы и, следовательно, не подвержены реакции образования дисульфидных связей. Следовательно, при синтезе в основной среде в присутствии NaOH, часть тиольных группы МПТС, привитые к цепям ПГЭМА образуют дисульфидные связи.

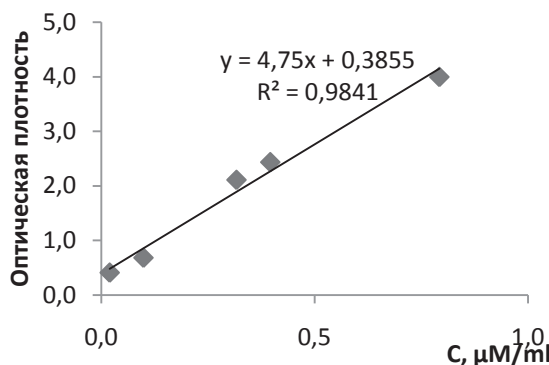


Рисунок 2. Калибровочная кривая для определения тиольных групп в полимере.

Таким образом, в работе получен мукоадгезивный полимер на основе ПГЭМА и МПТС. Методами спектроскопии и Элмана установлено содержание тиольных групп в структуре полимера. В зависимости от природы используемого катализатора, содержание SH-групп в ПГЭМА варьируется.

Литература

- 1 N.A. Peppas, J.J. Sahlin, Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review, *Biomaterials* 17 (1996) 1553– 1561.; *Advanced Drug Delivery Reviews* 57 (2005) 1713– 1723;
- 2 Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers Vjera Grabovac, Davide Gugli, Andreas Bernkop-Schnurch *Advanced Drug Delivery Reviews* 57 (2005) 1713– 1723;
- 3 Vitaliy V. Khutoryanskiy *Advances in Mucoadhesion and mucoadhesive polymers / Macromol. Biosci* 2010, 10.
- 4 *Advanced Drug Delivery Reviews* 57 (2005) 1556– 1568 The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion John D. Smart,
- 5 Improvement in the mucoadhesive properties of alginate by the covalent attachment of cysteine Andreas Bernkop-Schnurch, Constantia E. Kast, Martina F. Richter *Journal of Controlled Release* 71 (2001) 277–285
- 6 Nina Langoth, Jochen Kalbe, Andreas Bernkop-Schnurch Development of a mucoadhesive and permeation enhancing buccal system for PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) / *International Journal of Pharmaceutics* 296 (2005) 103-111.
- 7 Davide Gugli, Andreas Bernkop-Schnurch Matrix tablets based on thiolated poly(acrylic acid) / *International Journal of Pharmaceutics* 274 (2004) 97-105.
- 8 A. Bernkop-Schnurch, in: S. Dumitriu (Ed.), *Mucoadhesive Polymers, Polymeric Biomaterials*, Marcel Dekker, New York, 2000, pp. 147– 165.
- 9 H. Park, J.R. Robinson, Physical and chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion, *J. Control. Release* 2 (1985) 47– 57.
- 10 F. Madsen, K. Eberth, J.D. Smart, A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration, *J. Control. Release* 50 (1998) 167– 178.
- 11 Moller, K.; Kobler, J.; Bein, T. *J. Mater. Chem.*, 2007, 17, 624.;
- 12 Okabayashi, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Masuda, H.; Nishio, E.; O'Connor, C.J. *Colloid Polym. Sci.* 2002, 280, 135.
- 13 HORIBA Jobin Yvon, Raman application note
- 14 I. Bravo-Osuna, D. Teutonico, S. Arpicco, C. Vauthier, G. Ponchel, *Int. J. Pharm.* 2007, 340, 173.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THIOLATED POLYMERS BASED ON POLYHYDROXYETHYLAKRYLATE AND 3-MERCAPTOPROPYLMETHOXYSILANE

G.S. Irmukhametova¹, V.V. Khutoryanskiy², G.A. Mun¹

In the presented paper thiolated polymer based on nonionic polyhydroxyethylmethacrylate (PHEMA) and 3-mercaptopropyltrimethoxysilane (MPTS) was obtained and characterized. Results of Raman-spectroscopy and Elman's assay showed the presence of thiol groups in the modified polymer.

ПОЛИГИДРОКСИЭТИЛАКРИЛАТ ЖӘНЕ 3-МЕРКАПТОПРОПИЛМЕТОКСИСИЛАН НЕГІЗІНДЕГІ ТИОЛДАНҒАН ПОЛИМЕРЛЕРДІҢ СИНТЕЗДЕУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ

Г.С. Ирмұхаметова¹, В.В. Хуторянский², Г.А. Мун¹

Жұмыста неионогенді полигидроксиэтилакрилат (ПГЭМА) пен 3-меркаптопропилметоксисилан (МПТС) негізінде тиолданған полимерлер алынып және сипатталды. Raman- және Элманс спектроскопия әдісімен түрлендірілген полимерлерде тиолды топтардың бар екендігі анықталды.

УДК 541.64

ГИДРОКСИПРОПИЛЦЕЛЛЮЛОЗА МЕН ПОЛИМЕТАКРИЛ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ СУЛЫ ОРТАЛАРДА КОМПЛЕКС ТҮЗУ ҮРДІСТЕРІН ЗЕРТТЕУ

М.Б. Қатаева, Р.А. Мангазбаева, Р.А. Абдыкалыкова

**Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қаласы, ҚР,
Rauash.Mangazbayeva@kaznu.kz**

Жұмыста гидроксипропилцеллюлозаның (ГПЦ) полиметакрил қышқылымен (ПМАҚ) комплекс түзу процесі турбидиметриялық және вискозиметриялық титрлеу әдістерімен зерттелді. Титрлеу қисықтарындағы максимумның орналасуы полимерлердің концентрациясына және полисахаридтің молекулалық массасына тәуелді әр түрлі мәнге ие болатыны көрсетілді.

Термосезімтал полимерлердің қатарында табиғи шығу тегіне байланысты практикалық қолданудың аспектілері зор болып целлюлозаның эфирлері, олардың ішінде гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) саналады. ГПЦ – су жүйесі үшін фазалық тепе-теңдік төменгі критикалық еру температурасымен (ТКЕТ) сипатталады. ТКЕТ-тен төмен температурада жүйе гомогенді, ал жоғары шамада екі фазаны қалыптастыра жүретін фазалық ауысу байқалады. Бұл фазалық ауысу процесіне ГПЦ-ның поликарбон қышқылдарымен әрекеттесуі әсер етуі мүмкін. Ұсынылған жұмыстың мақсаты гидроксипропилцеллюлозаның полиметакрил қышқылымен сулы орталарда комплекс түзу үрдісінің негізгі заңдылықтарын анықтау болып келеді.

Жұмыста гидроксипропилцеллюлозаның (ГПЦ) екі түрі: «Sigma-Aldrich» фирмасының өнімі, орташа массалық молекулалық массалары 1×10^5 ; 3.7×10^5 , 2%-тік ерітінділерінің тұтқырлығы 150 000 – 400 000 cps және негізгі өнімнің құрамы 99%-ды құрайтын ГПЦ-ны қосымша тазалаусыз қолданылды. *Полиметакрил қышқылы (ПМАҚ)* химиялық иницирленген радикалды полимерлеу әдісімен алынды. Инициатор ретінде *азо-бис-изомай қышқылының динитрилі* қолданылды. Синтез 60 °С температурада, молибденді шыныдан жасалған, дәнекерленген ампулаларда жүргізілді. Ампулалардағы реакциялық қоспаны оттектен тазарту үшін аргон газымен үрленді. Сызықты полимер этил спиртінде ерітіліп, гександа тұндыру жолымен мономер қалдықтарынан және еріткіштерден тазартылды. Тазартудан кейін вакуум шкафта тұрақты салмаққа дейін кептірілді.

Комплекс түзу процесі турбидиметриялық және вискозиметриялық титрлеу әдістерімен зерттелді. Ерітінділердің *оптикалық тығыздығы* турбидиметрия әдісімен УК – спектрофотометрінде “UV-2401PC” (Shimadzu, Жапония) 400 нм. толқын ұзындығында өлшенді. Өлшеу, 1 см. қалыңдықтағы пластикалық кюветада өткізілді. Әр түрлі концентрациялы ПМАҚ-тың сулы ерітінділерін ГПЦ-ның сулы ерітінділерімен титрлеп, алынған нәтижелер бойынша турбидиметриялық титрлеу қисықтары салынды. ПМАҚ-тың ерітінділерін ГПЦ-ның сулы ерітінділерімен ортаның рН-ын реттеусіз титрленді (1-сурет).