

ТЕРМОДИНАМИКАЛЫҚ ТӘСІЛДЕР АРҚЫЛЫ ПОЛИМЕРЛЕР МЕН ТӨМЕНГІ МОЛЕКУЛАЛЫҚ ЗАТТАР АРАСЫНДАҒЫ КЕШЕН ТҮЗУ ПРОЦЕССИН ЗЕРТТЕУ

Абильдина Г.Ш., Сағындықова Ф.Е.

Аннотация

Құрылымды және комплементарлы макромолекулалардың және олардың ассоциация өнімдері тірі ағзаларда маңызды роль атқаратыны мәлім. Кеңістіктік-энергетикалық тұжырымдамалар негізінде мембраналардағы диффузиялық процесстердің белсендіру энергиясы конформациялық әрекеттесулерге тәуелділігі ғылыми әдебиеттерде көп қарастырылады.

Зерттеу жұмысында әсері ұзартылған полимерлік дәрілік формаларды жасау үшін синтетикалық полимерлік тасымалдаушылардың дәрілік затты тасымалдауға қабілеттілігін термодинамикалық есептеулер арқылы түсіндіру мүмкіндіктері анықталған. Есептік критерийлер әдеби мағлұматтар және тәжірибелік мәндермен сәйкес келетіндігі анықталды.

Кілттік сөздер: полимер, кешкен, пролонгация, десорбция, белсендіру энергиясы.

Бүгінгі таңда қолданыста сызықтық және әлсіз тігілген табиғи және синтетикалық полимерлі тасымалдаушылардың кең таралғанына қарамастан, барлық шарттарға сәйкес келетін тасымалдаушыларды алу туралы сұрақтар әлі толығымен шешілмеген. Полимерлерге тән бағалы қасиеттердің арқасында жоғары молекулалы қосылыстардың медициналық мүмкіндіктері көп, қолданылу ауқымы да осыған сәйкес өте кең. Полимерлердің мұндай биологиялық құндылығының басты себебі – олардың табиғаты бойынша тірі организмдердің аса маңызды құрылымдық бірліктері –

ақуыздар, көмірсулар, сондай-ақ, тіршілік үшін өте қажетті биологиялық заттар – ферменттер, нуклеин қышқылдары, гормондардың біразы, т.б. қосылыстармен ұқсастығында. [1].

Осы уақытқа дейін көмекші материалдарға медицина тарапынан фармакологиялық және индифференттілік талаптары қойылған болатын. Бірақ бұл материалдардың дәрілік заттардың жеткілікті деңгейінде фармакологиялық белсенділігіне әсер ететіні анықталды. Көмекші тасымалдаушы заттар дәрілік препараттардың фармакологиялық белсенділігіне әсер ете отырып, дәрілік заттың белсенділігін азайта

немесе күшейте, ағзаға жекелеген немесе жалпы әсер етуді қамтамасыз ете отырып, (әсерді жылдамдату немесе пролонгирлеу, яғни ұзарту), бағытталған тасымалдауышпен қамтамасыз ету немесе дәрінің босап шығуын қадағалай алады [1]. Реакциядағы әсерлесу түрін анықтау үшін қазіргі таңда көп ғылыми жұмыстар жасалуда. Ресейлік авторлардың жасалған есептеулер нәтижесінде тәуелсіз реакциялар анықталып процесстің белгілі температурада өту мүмкіндігі анықталған [2].

Көп жылғы тәжірибелер мен зерттеулер нәтижелерін талдай келе және полимерлерге деген тәжірибелік медицинаның сұранысын ескере отырып, полимер - дәрілік заттар кешенін зерттеудегі термодинамикалық тәсілдердің орны ерекше. Жергілікті анестетикалық дәрілік зат - рихлокаинмен сызықтық синтетикалық полимерлермен кешен түзу механизмі термодинамикалық тәсілдер арқылы отандық авторлармен зерттелген [3,4]

Зерттеу объектілері:

Тігілген полимерлер: Полиакрилқышқылы гидрогелі (ГПАҚNa) – коммерциялық өнім, (Польша). Суда ісіну коэффициенті $K_1 = 950,0$ г/г.; Поли-N-винилпирролидон гидрогелі

$$a = \frac{m - m_0}{m_0},$$

мұнда m_0 - құрғақ үлгінің массасы, г;

m – ісінген үлгінің массасы, г;

a - ісіну дәрежесі.

Зерттеу нәтижелері бойынша $a = f(t)$ тәуелділіктерін салады.

(ГПВПД) (Польша). Суда ісіну коэффициенті $K_1 = 21,0$ г/г.; Этил 3-аминокротонат – акрил қышқылы (ГЭЭАКК-АК) – ПМТИ синтезделген. Гель құрамы кері титрлеу әдісімен анықталды және $[ЭЭАКК]:[АК] = 35:65$ мол.% тең. Суда ісіну коэффициенті $K_1 = 155,0$ г/г.; Дәрілік препарат – Рихлокаин - коммерциялық өнім. «Асфарма» Ltd фирмасы (Россия). Жұту максимумы $I_{max} = 275$ нм.

Зерттеу әдістері:

Кондуктометрлік титрлеу

бөлме температурасында рН/кондуктометрде “Mettler Toledo MPC 227” (Швейцария) жүргізілді.

Гельдерді тепе-теңдік ісіну әдісімен зерттеу. Ісіну дәрежесі арнайы қондырғының көмегімен жүргізіледі: пластмасса ыдыстың түбі өте майда металл тормен бекітілген. 0.1 г дәл өлшеніп алынған таза және дәрілік заты бар гель алдын ала дәл өлшенген ыдыстың ішіне салынып, ыдысты 50 мл дистилденген су құйылған стаканның ішіне салады. Тәжірибе басталған сәттен бастап 10, 20, 30, 60 минут, 2, 3, 4, 6 сағат, 1, 2, 3 тәулік уақыттарда ыдысты судан шығарып, мұқият сорғытып, салмағын өлшейді. Ісіну дәрежесін ісінген және құрғақ гельдердің массаларының қатынастары бойынша есептейді:

Дәрілік заттың полимерлік геледен бөліну кинетикасын зерттеу. Дәрілік заттың полимерлік геледен бөліну кинетикасын УК-спектроскопия әдісімен зерттейді. Тәжірибені тепе-теңдік ісіну кинетикасымен параллель жүргізеді. Ол үшін геледің массасын өлшеген мезгілде сыртқы стаканнан 5 мл сынама алып, дәрілік зат үшін белгілі толқын ұзындығында ерітіндінің оптикалық тығыздығын өлшеп, алынған ерітіндіні қайтып стаканға құяды. Оптикалық тығыздық бойынша калибрлік қисықтан дәрілік заттың концентрациясын тауып, дәрілік заттың бөлініп шыққан мөлшерін пайызға (W) айналдырады. Зерттеу нәтижелерін кестеге жазады да, алынған нәтижелер бойынша $W = f(t)$ тәуелділіктерін салады. Тәжірибені 37⁰С-та және физиологиялық ерітіндіде қатар жүргізуге болады.

Сорбциялық жолмен иммобилизацияланған дәрілік заттың геледен бөліну кинетикасын зерттеу. Сорбцияны сандық анықтау тәжірибесінен кейінгі геледі дистилденген сумен жуып, вакуум шкафында тұрақты массаға дейін кептіреді. Кептірілген геледің 0,1 грамын дәл өлшеп алып, алынған нәтижелер бойынша $W = f(t)$ тәуелділіктерін салынады.

Кешендердің құрамын анықтау үшін рихлокаиннің су ерітіндісіндегі геледердің K_1 ісіну коэффициенті арқылы анықталды.

1 кесте – ПАКNa гидрогелі және оның гель - рихлокаин кешенінің кейбір сипаттамалары.

Гельмен рихлокаиннің байлану дәрежесі (%) және босатылу дәрежесі (%) рихлокаиннің супернатанттағы қалған концентрациясынан (г/л) анықталды. Рихлокаиннің концентрациясы $\lambda = 275$ нм толқын ұзындығындағы жұтылу максимумы арқылы анықталды.

Спектралды анализ. «СФ-16» (Ресей) спектрофотометрі арқылы дәрілік препарат ерітіндісін мөлшерлік сипаттамасын анықтау үшін жұтылу спектрінің концентрацияға тәуелді графигі (градуирленген график) алынады.

Зерттеу жұмысында тігілген полимерлермен кешен түзу кезінде олардың кейбір жағдайларда дәріні босату мүмкіндігі айқындалғаннан соң, рихлокаиннің синтетикалық полимерлердің әлсіз тігілген суда ісінетін түрлері зерттелген болатын. Рихлокаинмен кешен түзу реакциясына сызықтық поимерлерді салыстырғанда кешен түзіп, кейіннен дәріні босатуда ПВПД-мен салыстырғанда ПАҚ полимері жақсы нәтиже бергендіктен [3], натрий полиакрилаты (ГПАКNa) гидрогелімен рихлокаиннің кешен түзу қабілеті зерттелді. Рихлокаиннің әлсіз тігілген полимермен кешен түзу қабілетін, геледің дәріні сорбциялау салдарынан әрекеттесуін және десорбциялау кинетикасының зерттеу нәтижелері кесте түрінде келтірілген (кесте 1)

Гель	Гельдің K_1 , г/г	Кешеннің құрамы [гель]:[рихлокаин], моль/моль	Кешеннің K_1 , г/г	Рихлокаиннің байлану дәрежесі, %	Рихлокаиннің босатылу дәрежесі, %	Босатылу уақыты, сағ.	Жағдайлар
ГЭАКК-АК (35:65 мол %)	155	1:10	10	~50	~80 ~80	260 50	су, рН=5,5 су, рН=8,0
ГПАКNa	950	1:10	10	~20	~100 ~100	144 144	рН=5,5 рН=6,3
ГПВПД	20	1:1	12	~15	~20 ~50	96 96	су, рН=7,0 су, рН=8,0

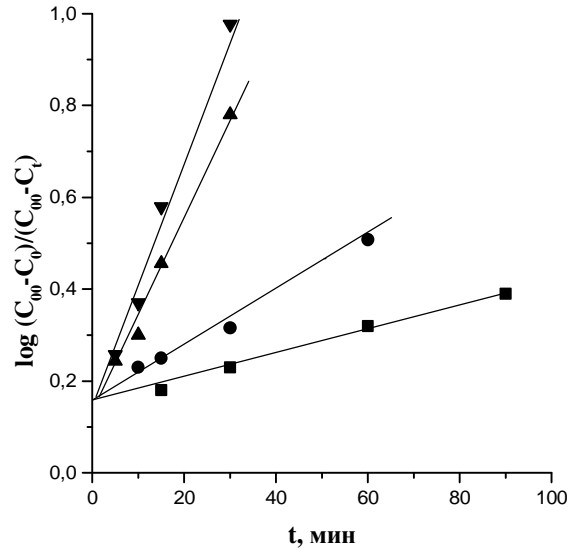
Кестеден байқап отырғанымыздай, дәріні босату дәрежесі бойынша қолайлы жүйе ГЭАКК-АК - рихлокаин болып табылды.

Сонымен қатар, зерттеліп отырған жүйелердің дәріні босату процессінің белсенділік энергиясын анықтау мақсатында дәрінің сәйкес кешендерден босатылу жылдамдығы таза суда (рН=5,5) 25-75 °С температуралар интервалында өлшенді. Өлшеу нәтижелері 2 кестеде келтірілген.

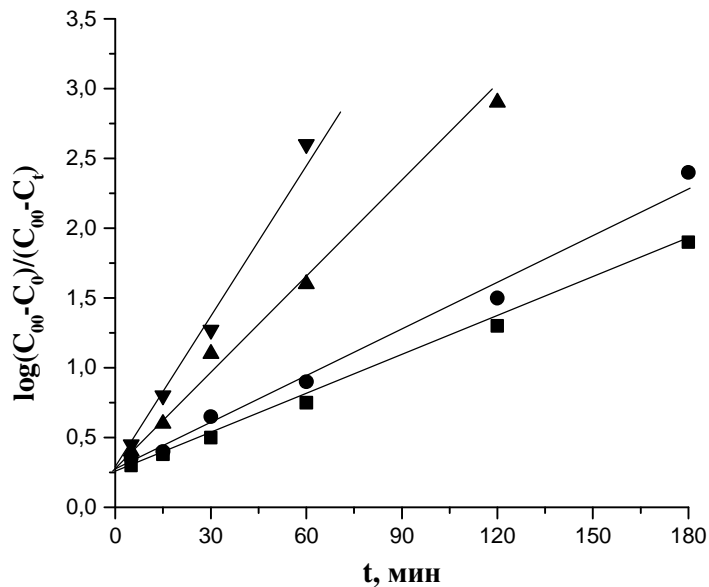
2-кесте – Рихлокаиннің әр түрлі температуралардағы десорбциясының кинетикалық мағлұматтары

Жүйе	T, К	log K	E, кДж/моль
ГЭАКК –АК – рихлокаин	298	-0,74	17,14
	308	-0,48	
	318	0,08	
	323	0,23	
ГПВПД – рихлокаин	293	4,25	6,86
	298	4,15	
	310	0,80	
	323	0,40	
ГПАКNa – рихлокаин	308	-0,22	5,26
	318	-0,04	
	328	0,10	
	348	0,34	

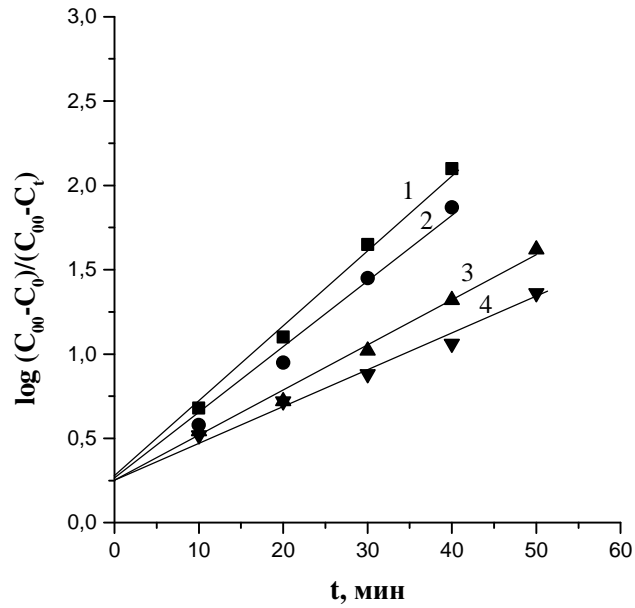
Тәжірибе мәндері $\log (C_{\infty} - C_0)/(C_{\infty} - C_t) - t$, координатааларында 1, 2, 3 суреттерде келтірілген. Ондағы C_0 –кешендегі рихлокаиннің бастапқы концентрациясы, C_t – белгілі t уақыт та босатылған дәрінің концентрациясы, C_{∞} - рихлокаиннің $t \rightarrow \infty$ -ғы концентрациясы. [5]



1-сурет - ГЭАКК –АК – рихлокаин кешенінен дәрі десорбциясының концентрациялық қатынастарының логарифмінің уақытқа тәуелділік графигі

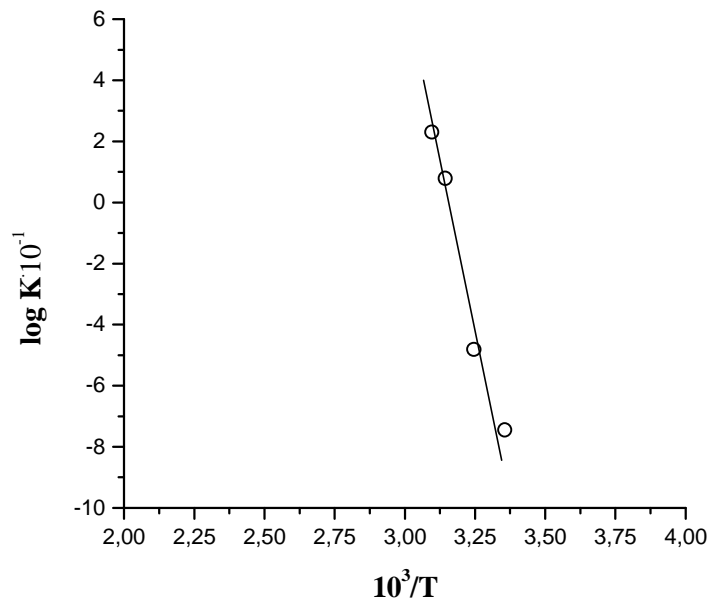


2-сурет - ГПАКNa – рихлокаин кешенінен дәрі десорбциясының концентрациялық қатынастарының логарифмінің уақытқа тәуелділік графигі

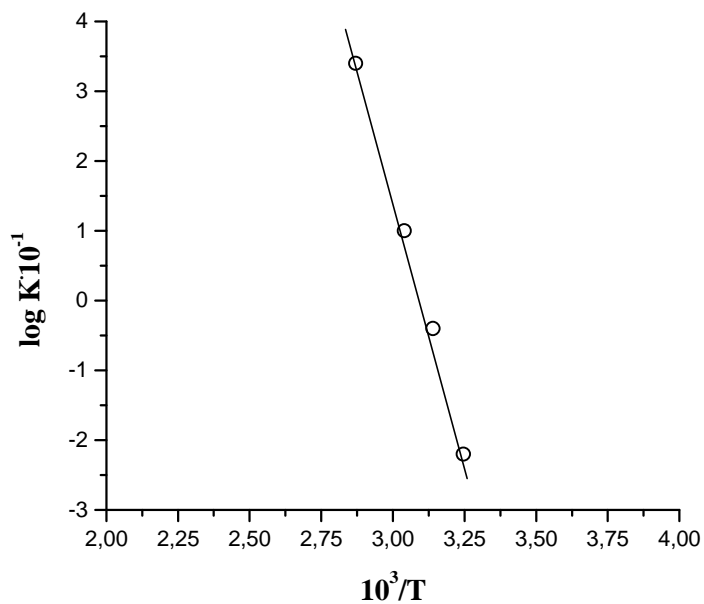


3-сурет - ГПВПД – рихлокаин кешенінен дәрі десорбциясының концентрациялық қатынастарының логарифмінің уақытқа тәуелділік графигі

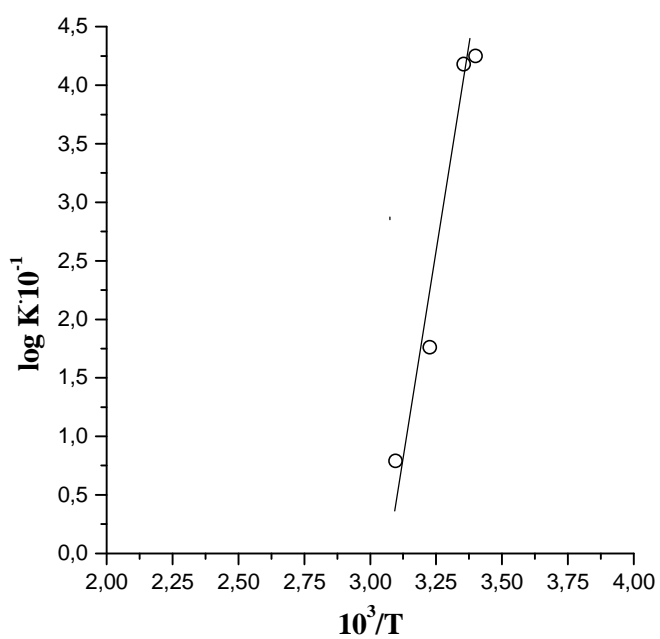
Келтірілген түзулердің кисаю бұрыштарының тангенсінен әр түрлі температурадағы К десорбция тұрақтылықтары анықталды. $\log K$ мәндерінің кері температурадан сызықтық тәуелділігінен $\text{tg } j = -\text{tg } a$ мәндері анықталып десорбция процесінің белсеңді энергиялары - $E_a=4,57(-\text{tg } a)$ қатынасынан анықталды, мұндағы 4,57 тұрақты саны $R=1,987$ кал/моль град. мәнін қойып, натурал логаримнен ондық логарифмге ауысу нәтижесінде шығады. $\log K$ мәндерінің кері температурадан сызықтық тәуелділіктері 5,6,7 суреттерде келтірілген.



4-сурет - ГЭАКК –АК – рихлокаин кешені үшін $\log K$ мәндерінің кері температурадан сызықтық тәуелділік графигі



5-сурет - ГПАКNa– рихлокаин кешені үшін $\log K$ мәндерінің кері температурадан сызықтық тәуелділік графигі



6-сурет - ГПВПД – рихлокаин кешені үшін $\log K$ мәндерінің кері температурадан сызықтық тәуелділік графигі

Белсеңдіру энергия мәндері рихлокаиннің гидрогелдік матрицадан оңай босатылатындығын көрсетеді. Полиамфолит үшін E_a белсеңдендіру энергиясының жоғары мәні рихлокаинмен кешен

түзу кезіндегі мықты байланысуымен байланысты. 1 кестеден байқалып отырғандай осы кешен үшін байланыс дәрежесі басқа кешендермен салыстырғанда ең жоғары ~50% мәнге ие

ГЭЭАКК-АК	>	ГПАКNa	>	ГПВПД
17,14		6,86		5,26
50		20		15

Неғұрлым байланысу дәрежесі жоғары болса, соғұрлым белсеңдендіру энергиясы жоғары.

Авторлар [5-7] осы заңдылықты бірнеше композициялық материалдан құралған кешендерде соңғы компоненттің байланысы алдыңғы компоненттің байланысына қарағанда берік болады. Сонымен қатар, полиамфолиттің байланысына матрицаның оң және теріс зарядтардың да қатысуы әсер етеді. ГПАКNa гелінің ісіну дәрежесі 8 есе жоғары болғанмен (1 кесте) екі мономерден құралған полиамфолитте байланысу дәрежесі жоғары.

Сонымен, турбидиметрия, потенциометрия, вискозиметрия және термодинамикалық тәсілдерін пайдаланып этил 3-аминокротонат

және акрилқышқылы негізіндегі полиамфолит, полиакрилқышқылы полиэлектролит, және нейтрал поли-N-винилпирролидон гидрогелдерінің анастетикалық дәрі - рихлокаинмен кешен түзуі және дәріні пролонгациялау мүмкіндігі зерттелді. Зерттеу нәтижесінде тәжірибелік зерттеулер нәтижесі бойынша да, термодинамикалық есептеулер бойынша да зерттелген гидрогель:дәрілік зат кешендері үшін кешен түзу және дәрінің босатылу процестері бірдей заңдылыққа бағынады: ГЭЭАКК-АК – рихлокаин > ГПАКNa – рихлокаин > ГПВПД – рихлокаин, яғни полиамфолитті гел байланысу және босату процестерінде жақсы нәтиже көрсетті.

Әдебиет тізімі

1. Жубанов Б.А., Батырбеков О.Е., Шипунова О.В., Рухина Л.Б., Мошкевич С.А., Сечковская В.А. Полимеры в процессах иммобилизации и модификации противотуберкулезных препаратов // Труды Ин-та хим. Наук АН КазССР. Химия мономеров и полимеров. Алма-Ата. «Наука» - 1988. – Т.

69. – С. 135-157.

2. Куликова М.В., Прокудин И.А., Буллер А.И., Косинцев В.И., Сечин А.И., Бордунов С.В. Анализ физико-химических процессов удаления солей жесткости энтальпийным методом расчета с применением приложения EXEL// Фундаментальные исследования. Секция Технические науки. – 2010. – № 12. – С. 105-110;

36. G.S. Makysh, L.A. Vimendina, S.E. Kudaibergenov. Interaction of richlocain with some linear and crosslonked polymers. Polymer, V43, P.4349–4353, 2002.

47. Батырбеков О.Е., Искаков Р.М., Жубанов Б.А. Термодинамические и кинетические параметры высвобождения тиофосфамида из сегментированных полиуретанов // Вестн. КазНУ. - 2002. - №3(27). С. 63-65.

58. Кораблев Г.А., Заиков Г.Е., Дебердеев Р.Я., Стоянов О. В. Энергия активации диффузии атомов и молекул в биосистемах // Вестник Казанского техн. Унив.- 2012, № 5 . Т15, С.113-120.

69. Ланская С.Ю., Башилов А.В., Золотов Ю.А. Исследование кинетики комплексообразования рутения (IV) с нитрозо-Р-солюбов микроволновом поле. Сравнивание с термическим нагревом// Вестник моск. Унив., сер. Хим – 2006, Т.47. № 3 С.182-189.

710. Степанов И. А. Зависимость энергии активации разрушения композитов от их состава. // Физическая мезомеханика- 2006, № 5, Т.9 С. 59-61.

Резюме

Методами турбидиметрии, потенциометрии и спектрофотометрии исследовано комплексообразование гидрогелей полиамфолита на основе этил 3-аминокротоната и акриловой кислоты, полиэлектролита полиакриловой кислоты и нейтрального поли-N-винилпирролидона с местным анестезирующим препаратом – рихлокаином. Из температурных зависимостей определены значения энергий активации диффузионного процесса при высвобождении лекарственного препарата.

В ходе исследования обнаруженные закономерности экспериментальных исследований и термодинамический расчет совпадают и комплексы гель-рихлокаин по степени связывания и времени высвобождения рихлокаина располагаются в ряд: ГЭЭАКК-АК – рихлокаин > ГПАКNa – рихлокаин > ГПВПД – рихлокаин. Среди сравниваемых гидрогелей полиамфолитный гидрогель на основе этил 3-аминокротоната и акриловой кислоты является наиболее подходящим, обнаруживая значительное возрастание времени высвобождения рихлокаина.

Summary

Complexation of polyampholyte based on ethyl 3-aminocrotonate and acrylic acid, polyelectrolyte of polyacrylic acid and neutral poly-N-vinylpyrrolidone hydrogels with a local anesthetic drug - richlokain investigated by turbidimetric, potentiometric and spectrophotometric methods. From the temperature dependence the energy of activation of diffusion at drug release is defined.

In the study, the detection of patterns of experimental studies and thermodynamic calculation of the same low and gel s by the degree of binding and release time of richlokain arranged in a row: GEEACA- AA - richlokain > GPAANa - richlokain > GPVPD - richlokain. Among the compared hydrogels the polyampholytic hydrogel based on ethyl 3-aminocrotonate and acrylic acid is the most suitable, revealing a significant increase in the time of release richlokain.