

Исследование процессов получения и химического гидролиза полиальдегиддекстрана в опытах *in vitro*

НИИ Физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь.

Одним из перспективных путей создания инновационных лекарственных препаратов направленного действия является присоединение биологически активных веществ к природным полимерным носителям или их производным. Среди модифицированных полисахаридов, которые могут быть использованы в качестве полимеров-носителей лекарственных веществ, значительный интерес представляет окисленный декстран, которые нетоксичен, биосовместим, обладает способностью ковалентно связывать биологически активные вещества, имеющих в структуре первичную аминогруппу; пролонгировать их высвобождение.

Цель исследования – установление закономерностей окисления декстрана периодатом натрия: выявление влияния длительность реакции, соотношения моль глюкопиранозных звеньев (ГПЗ): NaIO_4 на количество альдегидных групп и физико-химические свойства получаемых производных декстрана, а так же изучение их стабильности *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Окисление декстрана с молекулярной массой 60 кДа осуществляли водным раствором периодата натрия различной концентрации в отсутствии света. Соотношение моль ГПЗ : NaIO_4 варьировали от 0,06 до 1,5. Количество альдегидных групп в окисленном декстране определяли с помощью потенциометрического титрования с гидрохлоридом гидроксилamina. Структуру окисленных глюкопиранозных звеньев определяли с помощью фурье-ИК-спектрометра BRUKER ALPHA в диапазоне от 4000 до 400 cm^{-1} . Молекулярную массу определяли методом эксклюзионной хроматографии с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с рефрактометрическим детектором. Термическую стабильность окисленных декстранов изучали методом термогравиметрии.

Результаты. В ходе исследования были получены образцы полиальдегиддекстрана (ПАД) с различной степенью окисления ($\gamma = 5-96$), определяемой как число окисленных звеньев в расчете на 100 глюкопиранозных циклов. Изучено влияние мольного соотношения $\text{ГПЗ}:\text{NaIO}_4$, длительности протекания реакции на состав и структуру окисленного декстрана. Было показано, что по мере увеличения соотношения $\text{ГПЗ}:\text{NaIO}_4$ количество окисленных звеньев в декстране растет, а среднемассовая молекулярная масса ПАД падает. Установлено, что в ИК-спектрах полученных образцов ПАД отсутствует полоса поглощения альдегидных групп при 1730 см^{-1} . Согласно литературным данным, отсутствие данной полосы поглощения связано с существованием окисленных звеньев в виде циклических полуацеталей [1]. На основании ИК-спектроскопического анализа установлено, что продукты окисления декстрана со степенью окисления в интервале 20-40 имеют наиболее высокий индекс симметрии водородных связей ОН-групп, характеризующий их как более однородные продукты.

Установлено, что по мере увеличения содержания окисленных звеньев термическая стабильность образцов ПАД уменьшалась. Оценка деградации образцов с γ 8, 15, 42 проводилась в буферных растворах со значением рН 2,0; 3,5; 7,4 в течение 14 дней при $T=37^\circ\text{C}$. Показано, что немодифицированный декстран наиболее стабилен в указанных условиях (снижение его среднемассовой молекулярной массы составило 26%). Для окисленных образцов скорость биodeградации увеличивается по мере роста степени окисления. Наименее стабильны образцы ПАД в буферном растворе с рН 7,4: для образца ПАД с $\gamma=42$ среднемассовая молекулярная масса уменьшалась за 7 дней примерно в 20 раз, в то время как в растворах с рН 2,0 и 3,5 – в 2 и в 1,5 раза соответственно.

Заключение. Таким образом, оптимальными условиями для получения ПАД со степенью окисления 8-40 являются: мольное соотношение $\text{ГПЗ}:\text{NaIO}_4$ 0,1–0,5; температура 20°C ; время реакции – 1 час. Установлено, что ПАД наиболее устойчивы в буферном растворе с рН 3,5.

Литература

1. Maia, J. Insight on the periodate oxidation of dextran and its structural vicissitudes / J. Maia [et al] // Polymer.–2011.–No.52.–P.258-265.