

УДК 541.64:539.5:547

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНКАПСУЛИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ CYNARA SCOLYMUS L. ПОЛИСАХАРИДОМ НАТРИЙКАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

¹Инагамов С.Я., ¹Абзалов А.А., ²Мухамедов Г.И.

¹Ташкентский Фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан

1000069, Ташкент, Алмазарский район, ул Хончорбог, дом 16. E-mail: sabitjan1957@mail.ru

²Чирчикский Государственный педагогический институт

*Синтезированы наночастицы из экстракта лекарственного растения артишока колючего «Cynara scolymus L.» с помощью соли металлов. Введение натрийкарбоксиметилцеллюлозы в значительной степени предотвращает агрегацию и снижает средний размер наночастиц. При смешении раствора экстракта артишока колючего которые образовали наночастицы с растворами натрийкарбоксиметилцеллюлозы (C=0,1осн*моль/л) в различных объемных соотношениях в котором наночастицы стабилизированы с полисахаридом натрийкарбоксиметилцеллюлозы. Изучены структура, физико-химические свойства растворов натрийкарбоксиметилцеллюлозы с наночастицами «Cynara scolymus L.». Для выяснения взаимодействия натрийкарбоксиметилцеллюлозы наночастицами - «Cynara scolymus L.» применяли ИК-спектроскопический метод анализа. С увеличением содержания экстракта «Cynara scolymus L.» с наночастицами в смеси показывает смещение этих полос поглощения в высокочастотную область, т.е. при соотношении: натрийкарбоксиметилцеллюлозы:экстракт «Cynara scolymus L.» = 20:80 - 1593 см⁻¹; при соотношении 40:60 - 1597 см⁻¹; а при соотношении 60:40 - 1600 см⁻¹. По-видимому смещение полос поглощения расположенные в области 1585 см⁻¹ указывает на то, что карбонильная группа относящиеся полисахариду сильно адсорбирована на наночастиц металла магния, который приводит к стабилизации экстракта артишока колючего - «Cynara scolymus L.». Установлена, что с увеличением содержания экстракта «Cynara scolymus L.» с наночастицами в смеси показывает смещение полос поглощения в области 1585 см⁻¹ относящиеся карбонильной группы натрийкарбоксиметилцеллюлозы в высокочастотную область, что указывает сильной адсорбции наночастицами «Cynara scolymus L.».*

Ключевые слова: артишок колючий, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, экстракт, наночастицы, структура, свойства, полисахарид, капсулирование.

STUDY OF CYNARA SCOLYMUS L. NANOPARTICLES ENCLOSED BY SODIUM CARBOXYMETHIL CELLULOSE POLYSACCHARIDE

¹Inagamov S.Y., ¹Abzalov A.A., ²Mukhamedov G.I.

¹Pharmaceutical Institute of Tashkent, ,Uzbekistan

1000069, Tashkent, Almazarsky direct, Honchorbog strit, 16. E-mail: sabitjan1957@mail.ru

²Chirchik State Pedagogical Institute

*Nanoparticles from the extract of the medicinal plant artichoke prickly "Cynara scolymus L." using a metal salt. The introduction of sodium carboxymethylcellulose largely prevents aggregation and reduces the average size of nanoparticles. When mixing a solution of prickly artichoke extract, which formed nanoparticles with solutions of sodium carboxymethyl cellulose (C = 0.1 basic * mol / l) in various volumetric ratios in which the nanoparticles are stabilized with polysaccharide sodium carboxymethyl cellulose. The structure, physicochemical properties of sodium carboxymethyl cellulose solutions with "Cynara scolymus L." nanoparticles were studied. To clarify the interaction of sodium carboxymethylcellulose with nanoparticles - "Cynara scolymus L." used the IR spectroscopic method of analysis. With an increase in the content of the extract "Cynara scolymus L." with nanoparticles in a mixture shows the shift of these absorption bands to the high-frequency region, i.e. at the ratio: sodium carboxymethyl cellulose: extract*

"Cynara scolymus L." = 20:80 - 1593 cm⁻¹; at a ratio of 40:60 - 1597 cm⁻¹; and at a ratio of 60:40 - 1600 cm⁻¹. Apparently, the shift of absorption bands located in the region of 1585 cm⁻¹ indicates that the carbonyl group related to the polysaccharide is strongly adsorbed on nanoparticles of magnesium metal, which leads to stabilization of the extract of prickly artichoke - "Cynara scolymus L." It was found that with an increase in the content of the extract "Cynara scolymus L." with nanoparticles in the mixture shows a shift of absorption bands in the 1585 cm⁻¹ region belonging to the carbonyl group of sodium carboxymethyl cellulose in the high-frequency region, which indicates strong adsorption.

Keywords: *prickly artichoke, sodium-carboxymethylcellulose, extract, nanoparticles, structure, properties, polysaccharide, capsulation.*

Введение. В развитии современных нанотехнологий значительную роль играют исследования наночастиц, полученных из экстрактов лекарственного растения с помощью растворов солей металлов. Это обусловлено широким спектром возможностей их практического применения, в которых используются специфические свойства как самих наночастиц полученных из экстрактов лекарственных растений, так и модифицированных ими материалов [1].

Цель исследования. Основной целью данной работы является изучение физико-химических, структурных свойств и стабильности инкапсулированных наночастиц полученных из лекарственного растения артишока колючего - «Cynara scolymus L.» и разработка новых эффективных нанолекарственных препаратов на их основе.

Материал и методы исследования. В данной работе в качестве объекта исследований выбраны наночастицы полученные из лекарственного растения артишока колючего-«Cynara scolymus L.». Для получения наночастицы из «Cynara scolymus L.» приготовили водно-спиртовой экстракт из листьев артишока колючего в соотношении: сухой артишок: 70% - ный этиловый спирт = 1:10. Из экстракта получены наночастицы с введением соли металлов различной концентрации (от 0,1 % до 5 %). Синтез наночастиц из экстракта артишока колючего - «Cynara scolymus L.» проводили при комнатной температуре при перемешивании экстракта до изменения света. В процессе исследований наблюдали образование мутности раствора экстракта и в дальнейшем осаждение частиц в течение определенной времени методом спектрофотометрии, что свидетельствуют об образовании наночастиц металлов магния. В качестве соли металлов использовали магний сульфат – Mg SO₄. Магния сульфат («Magnesii sulfatis», другое название – английская соль, магнезия и др.) является лекарственным средством, которое содержит в качестве действующих компонентов ионы магния и ионы сульфатной группы. Бесцветные ромбические кристаллы с молекулярной массой (в а.е.м) – 120,36.

В полученных экстрактах из артишока колючего с течением времени происходит агрегация. Для предотвращения агрегации полученных наночастиц во всех случаях

используются стабилизаторы, которые обеспечивают устойчивость системы. Стабилизаторами обычно служат полимеры природного происхождения - полисахариды, желатин, крахмал, агар-агар и др. или полимеры синтетического происхождения и поверхностно-активные вещества (ПАВ).

В работе для усиления агрегативной устойчивости использовали полисахарид натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ). Для этого приготовили растворы в различных соотношениях Na-КМЦ:экстракт «*Cynara scolymus L.*» = 80:20; 60:40; 40:60; 20:80.

Введение Na-КМЦ в значительной степени предотвращает агрегацию и снижает средний размер наночастиц. При смешении раствора экстракта артишока колючего которые образовали наночастицы с растворами Na-КМЦ ($C=0,1 \text{осн} \cdot \text{моль/л}$) в различных объемных соотношениях в котором наночастицы стабилизированы полисахаридом Na-КМЦ.

Структуру полученных продуктов устанавливали, используя методы ИК-спектроскопии и электронной микроскопии. ИК-спектры в интервале $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$ регистрировали на спектрофотометрах «NIKOLET Magna- 560 IR» и «Specord-75IR» (Карл Цейс, ГДР). Образцы для ИК-спектроскопии готовили в виде таблеток с KBr, пленок на пластинке KRS-5 и пленок толщиной 8–12 мкм. Пленки на пластинке KRS-5 получали испарением растворителя при комнатной температуре ($22\text{--}24^\circ\text{C}$).

Потенциометрическое титрование и измерение pH растворов электролитов и их смесей проводили на универсальном иономере ЭВ-74 с использованием стеклянного (измерительный) и хлоросеребристого (сравнительный) электродов. Точность измерения pH – 0,2 ед. pH. Перед измерением прибор настраивали по стандартным растворам. Титрование проводили при постоянном перемешивании и при температуре $22\text{--}24^\circ\text{C}$.

Вязкость растворов поликомплексных композитов определяли на вискозиметре Уббеллоде ($d = 2 \text{ мм}$), при различных температурах в термостатированных условиях и определяли время истечения раствора.

Относительная вязкость рассчитывали по формуле:

$$\eta_{\text{отн.}} = \tau_1 / \tau_0$$

где, τ_1 – время истечения раствора, с

τ_0 – время истечения растворителя, с

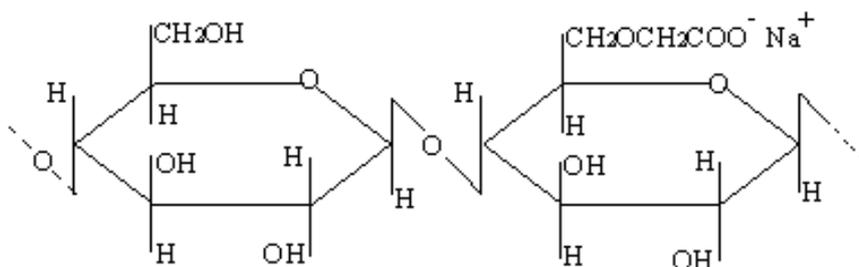
Ошибка эксперимента не превышала 5%.

Результаты исследования и их обсуждение. Возможности исследования свойств наночастиц металлов, разработки вариантов их практического применения, а также выяснения механизмов их биологического действия в значительной степени зависят от способа получения, который во многих случаях определяет их структуру, размеры, физические и химические свойства и, главное, стабильность – время жизни в наноразмерном

состоянии. Среди способов получения наночастиц большую группу образуют методы химического синтеза, основанные на восстановлении ионов металла до атомов в растворах, в условиях, благоприятствующих последующей агрегации атомов и ионов с образованием наночастиц. Одним из таких методов является метод осаждения или так называемый метод «зеленой химии», на основе которого возникло новое направление в области синтеза, исследований свойств и разработки вариантов применения наночастиц металлов [2]. Скорость формирования, выход, размеры и стабильность наночастиц зависят от различных факторов — состава соли металла, концентраций соли металла и флавоноида, степени гидратации и др.

Для выяснения взаимодействия Na-КМЦ наночастицами - «*Synara scolymus L.*» применяли ИК-спектроскопический метод анализа. Были сняты ИК-спектры экстракта «*Synara scolymus L.*» с наночастицами так и растворов наночастиц соли металлов в присутствии полисахарида Na-КМЦ различных соотношений. Следует отметить, что ИК-спектры всех соотношений Na-КМЦ и экстракт с различными соотношениями имели практически одинаковый набор полос поглощения и отличались в значительной степени интенсивностью друг от друга и смещением некоторых полос поглощения. Структуру использованных продуктов Na-КМЦ устанавливали, используя методы ИК-спектроскопии и основываясь на литературных данных [3,4].

Теперь остановимся на некоторых особенностях строения Na-КМЦ, объясняющих ее свойства (табл.1). В качестве основного объекта исследования использовали очищенную Na-КМЦ Наманганского химического завода, полученную методом гетерогенной твердофазной этерификации сульфитной древесной целлюлозы монохлоруксусной кислотой (МХУК) следующего строения [1, и схема]:



со степенью замещения (СЗ) 70 и степенью полимеризации (СП) 450, по ГОСТ 5.588-79. При использовании Na-КМЦ повторно очищали от низкомолекулярных солей по методике, приведенной в работе [1].

Na-КМЦ – слабая поликислота, константа диссоциации ее зависит от СЗ. При изменении СЗ от 10 до 80 константа диссоциации изменяется от $5,25 \cdot 10^{-7}$ до $5 \cdot 10^{-5}$. Na-КМЦ

представляют собой белый или слегка желтоватый порошкообразный или волокнистый продукт без запаха с насыпной массой 400 – 800 кг/м³, плотностью 1,59 г/см³. Показатель преломления равен 1,515. Температура размягчения Na-КМЦ 170°C, при более высокой температуре она разлагается. Na-КМЦ растворима в холодной и горячей воде. Образуют высоковязкие водные растворы. В водных растворах является полиэлектролитом. Na-КМЦ разрешена для широкого применения в медицине и фармации [1].

Известно, что Na-КМЦ, помимо обычной для высокомолекулярных соединений полидисперсности, обладает значительной композиционной химической неоднородностью [5], т.е. имеет различное количественное соотношение функциональных групп в цепи и разный характер распределения этих групп в звене. Поэтому она может рассматриваться как сополимер, состоящий из двух типов звеньев: D – глюкопиранозы с глюкопиранозогликолиевой кислотой. В нейтральных средах при pH около 7 в макромолекуле Na-КМЦ присутствуют как незамещенные гидроксильные группы, так и смесь ионизованные карбоксильные группы [6, и схема]:

Количественный анализ спектров Na-КМЦ с использованием данных о характеристических частотах отдельных функциональных групп [6-10], позволил провести отнесение всех полос поглощения и установить структурные закономерности (табл.1).

Таблица 1

Отнесение полос поглощения в ИК – спектрах Na-КМЦ

Na-КМЦ [9 ,10]		МФО [8]			Отнесение полос
частота, см ⁻¹	интенсивность	Частота колебаний, ν , см ⁻¹			
		линейно-разветвленный	циклический	интенсивность	
1	2	3	4	5	6
3450	ш.с.*	-	-	-	ν_{as} (OH)
-	-	3430	3430-3450	пл. ^x	ν_{as} (NH ₂)
-	-	3330	3360	о.с. ^x	ν_{as} (OH), ν (NH ₂)
-	-	2960	2960	ср. ^x	ν_s (CH ₂)
2930	ср.	-	-	-	ν (CH ₂)
1740	ср.	-	-	-	ν (OH)
-	-	1650	1620-1650	о.с.	Амид – I ν (CO)
-	-	1560	1580-1600	о.с.	Амид–II δ (NH ₂), ν (CN)
1590-1620	ср.	-	-	-	ν (COO ⁻)
-	-	-	1480	ср.	δ_{as} (CH ₂), (CN)
1435	ср.	-	-	-	ν (COO ⁻)
-	-	1400	1400	ср.	δ_{as} (CN), (CH ₂)
1380	о.с	-	-	-	δ_s (CH ₂)
			1385		

1340	о.с	-	-	-	$\gamma_{\omega}(\text{CH}_2)$
-	-	1250	1270-1290	ср.,сл	Амид –III $\gamma_{\omega} \text{CH}_2$, OCN, δNH
1250	ол.	-	-	-	$\gamma_{\omega}(\text{CH}_2)$
1170	пл.	-	-	-	Маятн.метильной гр.
-	-	-	1130-1150	ср.	$\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{CH}_2)$, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$
1150	о.с.	-	-	-	$\nu_{\text{as}}(\text{COC})$
-	-	1130	-	ср.	$\gamma_{\omega}(\text{NH}_2)$
1090	о.с.	-	-	-	Асим.колеб.кольца
-	-	1020	1020	сл.	$\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{C-O})$
920	сл.	900	920	сл.	Колебания кольца
-	-	-	800-815	ср.	Скелет.кол.цикл.струк
-	-	780	-	сл.	$\delta(\text{CO})$
-	-	-	765	сл.	$\delta(\text{CO})$

* – ш.с. – широкая слабая; пл. – плечо; о.с. – очень слабая; ср. – средняя; сл. – слабая.

Таким образом, вышеизложенные результаты исследования исходного Na-КМЦ показывают [7], что он является полифункциональными, присутствии в их макромолекулах COO^- , COOH групп придает этим полимерам характерные свойства полиэлектролитов.

Таблица 2

Физико-химические свойства наночастиц из экстракта артишока колючего - «*Synara scolymus L.*» капсулированного натрийкарбоксиметилцеллюлозой

Состав Свойства	Na-КМЦ	Na-КМЦ - Экстракт « <i>Synara scolymus L.</i> »				Экстракт « <i>Synara scolymus L.</i> »
		80:20	60:40	40:60	20:80	
Внешний вид	Бело-желтоватая жидкость со своеобразным запахом	Темно-зеленная жидкость со своеобразным запахом	Светло-зеленная жидкость со своеобразным запахом	Светло-зеленная жидкость со своеобразным запахом	Светло-коричневая жидкость со своеобразным запахом	Коричневая жидкость со своеобразным запахом
Показатель pH (1:10)	7,2	7,0	6,48	6,30	6,52	6,70
Вязкость раствора η , Па·с	0,075	$55,4 \cdot 10^{-6}$	$27,7 \cdot 10^{-6}$	$3,5 \cdot 10^{-6}$	$3,2 \cdot 10^{-6}$	$15,10 \cdot 10^{-6}$

В полученных ИК-спектрах Na-КМЦ: «*Synara scolymus L.*» различных соотношений показали наличие -ОН групп расположенные в области 3240 см^{-1} , а также 1585 см^{-1} и 1410 см^{-1} которые относятся к карбонильным группам Na-КМЦ. С увеличением содержания экстракта «*Synara scolymus L.*» с наночастицами в смеси показывает смещение этих полос поглощения в высокочастотную область, т.е. при соотношении: Na-КМЦ : экстракт «*Synara*

scolymus L.» = 20:80 - 1593 см⁻¹; при соотношении 40:60 - 1597 см⁻¹; а при соотношении 60:40 - 1600 см⁻¹. По-видимому смещение полос поглощения расположенные в области 1585 см⁻¹ указывает на то, что карбонильная группа относящиеся Na-КМЦ сильно адсорбирована на наночастиц металла магния, который приводит к стабилизации экстракта артишока колючего - «*Synara scolymus L.*».

Вышеизложенные экспериментальные данные подтверждаются микроскопическими снимками смесей растворов Na-КМЦ: экстракт «*Synara scolymus L.*» различных соотношений, который приведен на рис.1. Из рис.1 определяли размеры наночастиц который колеблется от 120 нм до 280 нм. Следует отметить, что введение Na-КМЦ в значительной степени предотвращает агрегацию и снижает средний размер наночастиц (рис.1).

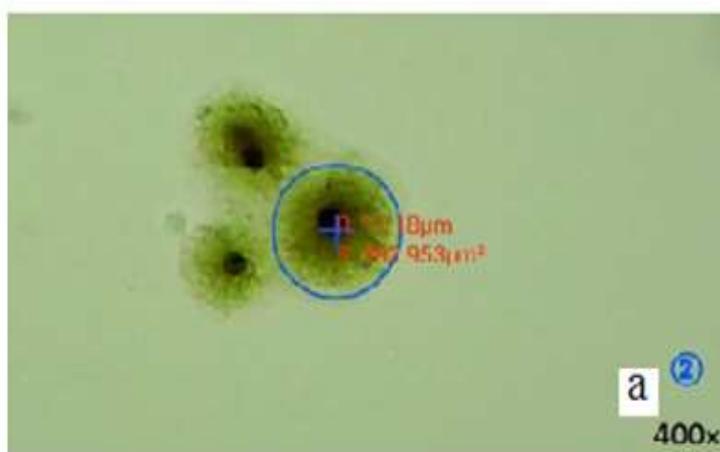


Рис.1. Микроскопические снимки инкапсулированные наночастиц экстракта «*Synara scolymus L.*» полисахаридом натрийкарбоксиметилцеллюлозой (а) и схема образования наночастиц экстракта «*Synara scolymus L.*» (b).

При смещении раствора наночастиц экстракта артишока колючего с растворами Na-КМЦ в различных объемных соотношениях получен нанокомпозит, в котором наночастицы стабилизированы полисахаридом Na-КМЦ (рис.1). Приведем кратко результаты исследования физико-химических свойств синтезированных нанокомпозитов (табл. 2). А также с ростом концентрации соли магния сульфата наблюдается увеличение размера наночастиц.

Выводы. Таким образом, проведен синтез наночастиц из экстракта лекарственного растения «*Synara scolymus* L.» с введением соли металлов. Путем варьирования концентрации полисахарида Na-КМЦ получен агрегативно устойчивый нанокомпозит, в котором наночастицы стабилизированы полисахаридом Na-КМЦ.

Список литературы

1. Mukhamedov G.I., Xafizov M.M., Inagamov S.Y. Interpolymer complexes: structure, properties, application. Монография. LAP LAMBERT Academic Publishing RU., (Германия). ISBN: 978-613-8-32681-6. 2018. 295 p.
2. Саримсаков А.А., Ли Ю.Б., Рашидова С.Ш. Глазные лекарственные пленки для лечения заболеваний вирусной этиологии // Фармацевтический журнал. Ташкент., 2012. №4. С.52-56.
3. Егорова Е.М. Наночастицы металлов в растворах: биохимический синтез, свойства и применение. Автореферат диссертации на соискание ученой степени докт. ... хим. наук. 2012 г. 36 с.
4. Солихов Ф.Д., Аминов С.Н., Юнусходжаев А.Н. Реологические исследования крема «Мумийодин» // Фармацевтический журнал. 2013. №2. С.67-72.
5. Инагамов С.Я., Пулатова Ф.А., Абзалов А.А. Исследование структуры и свойств наночастиц *Synara Scolymus* l. капсулированных полисахаридом натрийкарбоксиметилцеллюлозы // Фармацевтический журнал., 2020 г., №1., С. 60-64.
6. Inagamov S.Ya., Mukhamedov G.I. Structure and physical-mechanical properties of interpolymeric complexes based on sodiumcarboxymethylcellulose // «Journal of Applied Polymer Science». 2011. -V. 122, №3. - P.1749-1757.
7. Batyrbekov E.O., Utelbaeva Z.T., Umerzakova M.V. Release of drugs from polymeric eul films Fundamental research// j. Pharmaseutical sciences – Almaty – 2011. - №7. – С.233-234.
9. Мурзагулова К. Б., Арипжанова З. Ж., Мусабаева Б. Х. Диспергирование и синтез «зеленой химии» наночастиц металлов // Молодой ученый. - 2014.- №7. -С. 17-20.
10. Khafizov M.M. Structures of interpolymer complexes based on carboxymethylsellulose and urea-formaldehyde oligomers. // Crystallography Reports. 2005-V.50.- №1.-P.94-97.