

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ СОЧЕТАННОЙ ГИДРОФОБИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ ПЕКТИНА

Серикова Л.В., Худайбергенова Э.М.

*Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук
Кыргызской Республики, Бишкек, e-mail: luda-0729@mail.ru*

Пектин из-за своей способности образовывать гель в кислых условиях и растворяться в щелочных средах все чаще применяется в системах доставки лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте. Гелеобразующие свойства пектина способствуют увеличению времени контакта лекарственных средств в организме. Для повышения эффективности использования пектиновых материалов в системах доставки лекарственных средств в медицине химическую структуру пектина модифицируют введением гидрофобных фрагментов. В настоящей работе представлены данные экспериментов по сочетанной гидрофобизации структуры пектина. На первом этапе в структуру пектина введены гидрофобные фрагменты в результате реакции с гидроксидом тетрабутиламмония с получением тетрабутил пектина. В последующем проведена реакция перекрестной этерификации тетрабутил пектина путем реакции свободных карбоксильных групп пиранозного цикла с предварительно синтезированным метиловым эфиром каприловой кислоты. Структура синтезированных продуктов изучалась методами FTIR- и ¹H-ЯМР спектроскопии. Проведен термогравиметрический анализ полученных образцов. Затем в формовочные гранулы, сформированные соответственно из нативного пектина, а также из модифицированного пектина, загрузили аспирин и изучали процесс высвобождения лекарственного средства из этой среды. Показано, что продолжительность и полнота высвобождения лекарственного средства увеличивается в случае использования модифицированного пектина по сравнению с нативным пектином. Эффективность использования модифицированного пектина для доставки лекарственных средств может быть обусловлена особенностями морфологии его частиц, связанными с введением в структуру гидрофобных фрагментов.

Ключевые слова: пектин, гидрофобизация, перекрестная этерификация, доставка лекарственных средств

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PRODUCTS OF COMBINED HYDROPHOBIZATION OF PECTIN STRUCTURE

Serikova L.V., Khudaybergenova E.M.

*Institute of Chemistry and Phytotechnologies of the National Academy
of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: luda-0729@mail.ru*

Pectin, due to its ability to form a gel under acidic conditions and dissolve in alkaline media, is increasingly used in drug delivery systems in the gastrointestinal tract. The gel-forming properties of pectin help to increase the contact time of drugs in the body. To increase the efficiency of using pectin materials in drug delivery systems in medicine, the chemical structure of pectin is modified by introducing hydrophobic fragments. This work presents experimental data on combined hydrophobization of the pectin structure. At the first stage, hydrophobic fragments are introduced into the pectin structure as a result of reaction with tetrabutylammonium hydroxide to produce tetrabutyl pectin. Subsequently, the cross-esterification reaction of tetrabutyl pectin was carried out by reacting the free carboxyl groups of the pyranose ring with the previously synthesized caprylic acid methyl ester. The structure of the synthesized products was studied by FTIR and ¹H-NMR spectroscopy. Thermogravimetric analysis of the obtained samples was carried out. Next, aspirin was loaded into molding granules, formed respectively from native pectin and from modified pectin, and the process of drug release from this medium was studied. It has been shown that the duration and completeness of drug release increases when modified pectin is used compared to native pectin. The effectiveness of using modified pectin for drug delivery may be due to the morphology of its particles associated with the introduction of hydrophobic fragments into the structure.

Keywords: pectin, hydrophobization, cross-esterification, drug delivery

Введение

Пектины представляют собой семейство сложных полисахаридов, которые содержат 1,4-связанные α -D-галактозилуроновые остатки. В ряду пектиновых полисахаридов особый интерес вызывает гомолактуронан (HG), представляющий собой линейную цепочку из 1,4-связанных остатков α -D-галактозилуроновой кислоты, в которой некоторые карбоксильные группы метилэтерифицированы. Они также могут быть O-ацетилованы в положениях C-2 и C-3 [1–3].

Степень этерификации (СЭ), которая выражается в процентах этерифицированных карбоксильных групп в молекуле пектина, является важным показателем для классификации пектинов. Пектины с высоким содержанием метоксильных групп (ВМ) (СЭ > 50%) требуют относительно высокой концентрации растворимых твердых веществ и низкого рН для образования геля. Пектины с низким содержанием метоксильных групп (НМ) (СЭ < 50%) образуют жесткие гели под действием кальция или многовалентных катионов, которые сшивают

цепи галактуроновой кислоты [4, 5]. Пектин широко применяется в пищевой промышленности при производстве джемов, желе, мороженого и других пищевых продуктов, где он действует как желирующий агент и загуститель [6, 7]. Особый интерес пектин вызывает для использования в медицине. Связано это с тем, что он относится к полисахаридам, контролировать свойства которых можно путем изменения уровня кислотности окружающей среды, то есть показания рН. В частности, полисахариды, гелеобразование которых зависит от рН, можно использовать при создании наноконтейнеров для адресной доставки лекарств, поскольку уровень кислотности различных органов и тканей различается [8–10]. Отсутствие токсичности и описанные здесь свойства пектина делают их очень интересными и привлекательными для приготовления лекарственных форм с контролируемым высвобождением [11–13]. Пектин также благотворно влияет на здоровье человека в сочетании с антибактериальными и протекторными препаратами [14–16].

Целью данной работы является модификация структуры пектина посредством введения гидрофобных фрагментов в результате реакции с гидроксидом тетрабутиламмония и последующего алкилирования карбоксильных групп полученного продукта метиловым эфиром каприловой кислоты для дальнейшего использования в качестве носителя лекарственных средств.

Материалы и методы исследования

Все химические вещества, используемые в работе, включая пектин, каприловую кислоту, монокалийфосфат, гидроксид тетрабутиламмония, гидроксид натрия и другие реагенты, являлись коммерческими препаратами и материалами аналитического класса. FTIR-спектры были записаны на приборе ИК Фурье-спектрометр ФСМ 1201 с использованием KBr. Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE с частотой 400 МГц, в качестве растворителя для ЯМР-анализа использовали D₂O. Термограммы для термогравиметрического анализа (TGA) были получены на термогравиметрическом анализаторе TGA-C (Mettler Toledo, USA).

Приготовление метилового эфира каприловой кислоты. В фильтр объемом 100 мл с магнитным двигателем и обогревателем добавляется 1 г октановой кислоты. В качестве катализатора добавляется две капли метансульфоновой кислоты при перемешивании в течение 5 мин при температуре 70 °С. После этого добавляется около

2 мл (в 10 раз больше метилового спирта), который играет роль растворителя и реакционноспособного вещества одновременно, реакционная смесь перемешивается при температуре 70 °С в течение 4 ч, выход реакции отслеживается с помощью ТСХ. Для фиксации эфирного продукта использовалась смесь (25% н-гексана: 75% этилацетата). Количество жирной кислоты для получения метилового эфира составляло $69 \cdot 10^{-4}$ моль.

Модификация структуры пектина с использованием гидроксида тетрабутиламмония (ТБА-ОН). В фильтр объемом 100 мл с магнитной мешалкой добавляют (0,5 г $0,0028$ моль) пектина и 50 мл дистиллированной воды и перемешивают при температуре 40 °С. После этого добавляют тетрабутиламмоний (ТБА-ОН) по каплям при перемешивании до тех пор, пока реакция не завершится и не будет получен ярко-желтый раствор с рН 8–9. Затем раствор экстрагируют с помощью морозильной камеры в течение 72 ч для получения гибкого желтого полимера, который хорошо растворим в сульфоксиде натрия.

Получение сложного эфира тетрабутиламмонийного пектина (Рес-ТБА). В дополнение к продукту реакции первой фазы добавляют (0,6 г) тетрабутиламмонийного пектина (ТБА-пектин) и 10 мл карбоната калия в качестве катализатора (0,4 г / 10 мл) при 70 °С, перемешивают в течение 6 ч. Полученный продукт отделяется 100 мл ацетата, фильтруется, промывается несколько раз метиловым спиртом (около 5 мл), осаждается этилацетатом, фильтруется и сушится в вакууме при температуре 40 °С в течение 24 ч. Далее полученное соединение помещают в фильтр объемом 100 мл с магнитной мешалкой, содержащим 10 мл воды, и добавляют карбонат калия по каплям до полного разложения, затем раствор экстрагируют с помощью морозильной камеры в течение 72 ч и температуре 40 °С. Выход конечного продукта составил 75%.

Загрузка лекарственного средства (аспирин) в гранулы из пектина и сложного эфира пектина. В фильтр объемом 100 мл с магнитной мешалкой добавляют 0,3 г продукта и 10 мл воды, перемешивают в течение получаса при температуре 30 °С. После получения вязкого раствора добавляют 0,2 г аспирина и перемешивают в течение 2 ч. Гранулы, сформированные каплями с помощью шприца (рис. 1), в водном растворе 10%-ного хлорида цинка в форме шариков геля, отделяли от водного раствора путем фильтрации, промывали дистиллированной водой и сушили при 40 °С в течение 24 ч.

Изучение высвобождения лекарственного средства. В фильтр объемом 100 мл с магнитной мешалкой добавляют 10 гранул и 50 мл раствора N монокалийфосфата при перемешивании. Концентрацию аспирина определяют путем измерения спектров поглощения в ультрафиолетовом и видимом диапазонах при 234 нм в течение 100 мин (каждые 10 мин).

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе был получен сложный эфир каприловой кислоты ($C_{15}H_{31}COOCH_3$) с использованием метансульфоновой кислоты в качестве кислотного катализатора, как показано на схеме 1.

Структура полученного сложного эфира была подтверждена с помощью ИК-спектроскопии. ИК-спектры жирных кислот характеризуются несколькими основными полосами поглощения, связанными с колебаниями различных связей в их молекулах. В спектрах каприловой кислоты (рис. 1, а) четко выражены следующие полосы. В области $3000-2800\text{ см}^{-1}$ наблюдается широкое и интенсивное поглощение, обусловленное валентными колебаниями связей С-Н в группах $-CH_2$ и $-CH_3$. Валентные колебания карбонильной группы ($C=O$) в $COOH$ и сложноэфирных группах ($-COOR$). Деформационные колебания

связи С-Н в группах ($-CH_2$ и $-CH_3$) проявляются при 1400 см^{-1} . Колебания связи С-О в карбоксильных и сложноэфирных группах поглощают при 1200 см^{-1} . В области $720-730\text{ см}^{-1}$ поглощение характерно для ($-CH_2$). В ИК-спектрах сложных эфиров (рис. 1, б) по сравнению с каприловой кислотой наблюдается изменение величины поглощения как карбонильной, так и сложноэфирной групп. Валентные колебания карбонильной группы смещены в высокочастотную область и проявляются в виде характеристической полосы в диапазоне $1750-1725\text{ см}^{-1}$. Кроме того, исчезает широкая полоса поглощения в области $3300-2500\text{ см}^{-1}$. Четко проявляется полоса деформационных колебаний CH_3 группы в области $1300-1000\text{ см}^{-1}$. Для метиловых эфиров характерны две полосы при 1245 и 1195 см^{-1} .

На втором этапе был получен тетрабутиламмоний пектина (ТВА-пектин).

Гидроксид тетрабутиламмония добавляли в водный раствор пектина капельным способом и перемешивали при температуре 40°C , где рН колебался в пределах 8–9. Тетрабутиламмониевый пектин был выделен с помощью морозильной камеры, и структура полученного соединения была изучена с помощью методов спектроскопии. Масса осадка составляет 1,058 г, выход 90,65%, степень замещения 66,91%.

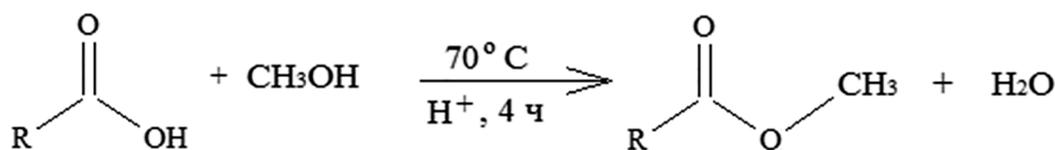


Схема 1

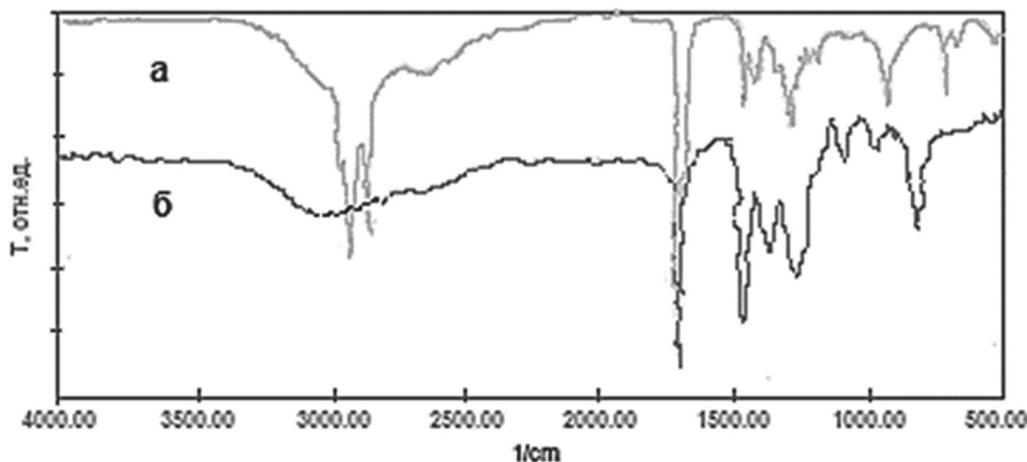


Рис. 1. ИК-спектры (а) каприловой кислоты и (б) метилового эфира каприловой кислоты
Источник: составлено авторами

В ИК-спектрах гидрофобизированных образцов пектина (рис. 2) имеет место широкое поглощение в области $3450\text{--}3300\text{ см}^{-1}$, относящееся к валентным колебаниям ОН-групп и водородным связям в структуре полимера. При 1750 см^{-1} и 1630 см^{-1} наблюдаются пики, вызванные симметричным и асимметричным колебаниями ионизированных карбоксильных групп. Проявляются полосы поглощения, характерные для метиловых эфиров в области низких частот $1250\text{--}1200\text{ см}^{-1}$. Деформационные колебания связи О-Н в гидроксильных группах поглощают при 1030 см^{-1} . Флуктуация спиртовых групп вызывает слабое поглощение в области $950\text{--}900\text{ см}^{-1}$.

Данные ^1H ЯМР спектроскопии нативного и гидрофобизированного пектина поч-

ти не отличаются, поэтому в работе приведен протонный спектр последнего (рис. 3). В спектре пектина в области сильного поля ($0,97\text{--}1,01$ м.д. а также $1,46\text{--}1,74$ м.д.) проявляются сигналы СН групп, находящихся в положении 4. Протоны, связанные с атомом углерода в положении 1 пиранозного цикла, резонируют при $3,34\text{--}3,38$ м.д. Химические сдвиги при $3,43\text{--}3,59$ м.д. относятся к протонам углерода в положении 2 и 3 галактопиранозилуринового фрагмента. Протон углерода, связанного с карбоксильной группой, резонирует в области слабого поля ($5,22\text{--}5,24$ м.д.) Для метоксильной и карбоксильной групп свойственно проявление сигнала при $3,67\text{--}3,91$ м.д. соответственно.

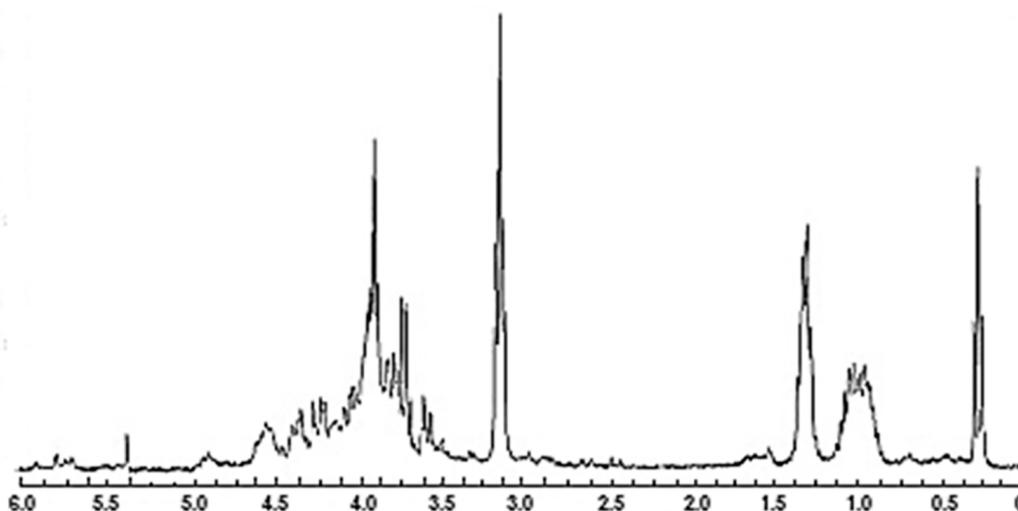


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектры гидрофобизированного пектина
Источник: составлено авторами

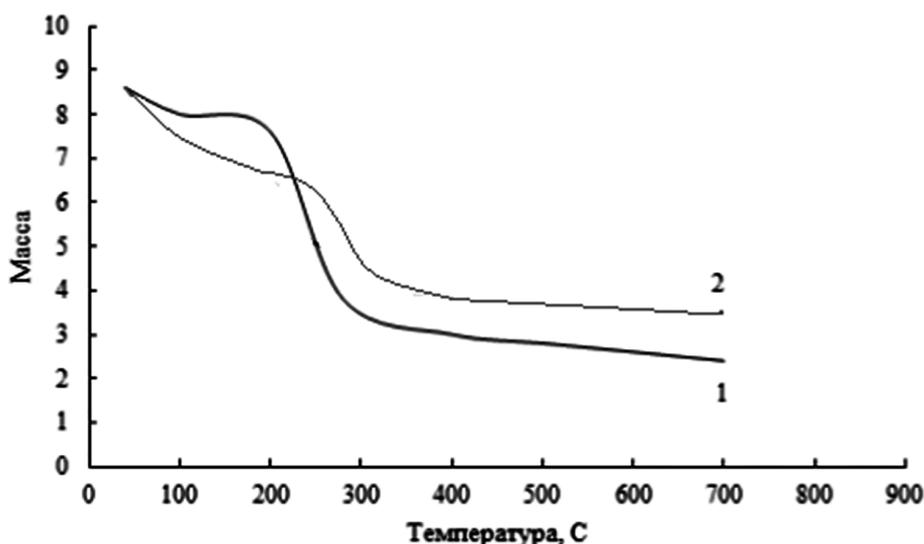


Рис. 4. Кривые термогравиметрического анализа (TGA) для пектина (1) и Э-ТБА-пектина (2)
Источник: составлено авторами

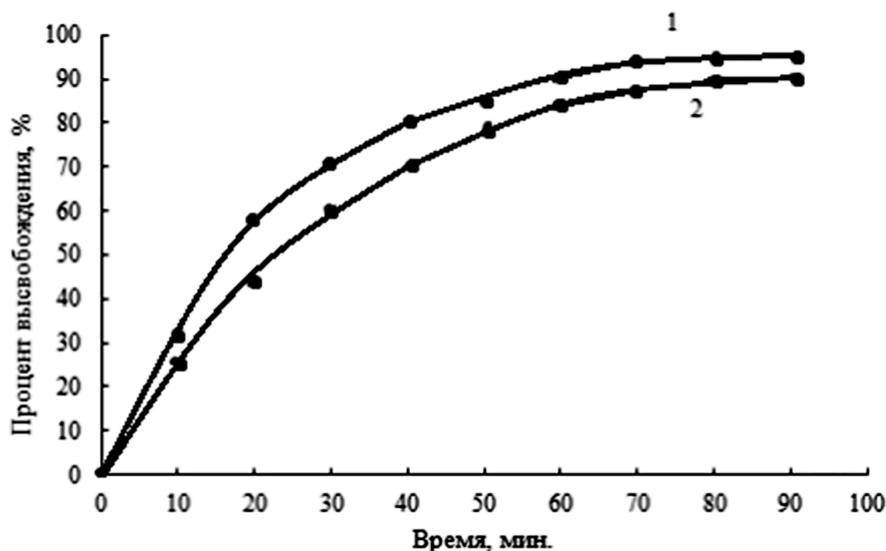


Рис. 5. Кривые продолжительности высвобождения аспирина из пектина (1) и пектинового эфира (2)
Источник: составлено авторами

Кривые TGA для полученных соединений использовали для определения их термостабильности и сравнения с исходным материалом. На рис. 4 показана кривая количественного термического анализа нативного пектина и его гидрофобизированного производного.

На первой области кривой (1) наблюдается небольшой перегиб при температуре 70 °С, где потеря массы образца составляет около 8 %, что следует отнести к потере влажности образца. Далее, при температуре 200 °С происходит значительная потеря массы образца примерно на 50 %, что соответствует термическому распаду пектина. Температура выше 400 °С отвечает обжигу соединения и его сгоранию. Как показано на кривой (2), влажность TGA пектина устраняется дольше и при более высоких температурах. Распад полимера начинается также с 200 °С и протекает в два этапа. Полный распад начинается с 300 °С. Термогравиметрические данные показывают, что модифицированный пектин является более термостабильным.

На рис. 5 показана эффективность высвобождения аспирина как из пектина, так и из гидрофобизированного пектина в зависимости от времени. Как видно, лекарственное средство высвобождается из модифицированного пектина в течение более длительного времени и в меньшем объеме, чем из пектина, что может быть обусловлено гидрофобными фрагментами, препятствующими проникновению молекул воды между полимерными цепями.

Заключение

Молекулярная структура пектина модифицирована с использованием сочетанного метода, включающего взаимодействие с трибутиламоний гидроксидом и перекрестной этерификацией с метиловым эфиром каприловой кислоты. Соединения охарактеризованы спектральными методами. Установлено увеличение продолжительности и объема высвобождения лекарственного средства, связанного с модифицированным пектином, по сравнению с нативным пектином. Эксперименты показывают возможность использования представленного гидрофобизированного пектина в системах доставки лекарственных средств.

Список литературы

1. Sousa A.G., Nielsen H.L., Armagan I., Larsen J., Sørensen S.O. The impact of rhamnogalacturonan-I side chain monosaccharides on the rheological properties of citrus pectin // *Food Hydrocoll.* 2015. Vol. 47. P. 130–139. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2015.01.013.
2. Ishwarya P.S., Sandhya R., Nisha P. Advances and prospects in the food applications of pectin // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 62. P. 4393–4417. DOI: 10.1080/10408398.2021.1875394.
3. Freitas C.M.P., Coimbra J.S.R., Souza V.G.L., Souza R.C.S. Structure and applications of pectin in food, biomedical, and pharmaceutical industry: a review // *Coatings.* 2021. Vol. 11. P. 922. DOI: 10.3390/coatings11080922.
4. Zdunek A., Pieczywek P.M., Cybulska J. The primary, secondary, and structures of higher levels of pectin polysaccharides // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2021. Vol. 20. P. 1101–1117. DOI: 10.1111/1541-4337.12689.
5. Ngouémazong D.E., Tengweh F.F., Fraeye I., Duvetter T., Cardinaels R., Van Loey A., Moldenaers P., Hendrickx M. Effect of de-methylesterification on network development and nature of Ca²⁺-pectin gels: Towards understanding structure–function

- relations of pectin // *Food Hydrocoll.* 2012. Vol. 26. P. 89–98. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2011.04.002.
6. Kumar M., Tomar M., Saurabh V., Mahajan T., Punia S., del Mar Contreras M., Rudra Sh.G., Ch. Kaur, Kennedy J.F. Emerging trends in pectin extraction and its anti-microbial functionalization using natural bioactives for application in food packaging // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 105. P. 223–237. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.09.009.
7. Panahirad S., Dadpour M.M., Peighambaroust S.H., Soltanzadeh M., Gullon B., Alirezalu K., Lorenzo J.M. Applications of carboxymethyl cellulose-and pectin-based active edible coatings in preservation of fruits and vegetables: a review // *Trends Food Sci. Technol.* 2021. Vol. 110. P. 663–673. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.02.025.
8. Almeida E., Facchib S., Martinsa A., Nocchic S., Schuquela I., Nakamurac C. et al. Synthesis and characterization of pectin derivative with antitumor property against Caco-2 colon cancer cells // *Carbohydrate Polymers.* 2015. Vol. 115. P. 139–145. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.08.085.
9. Cobos-Rosas M., Concha-Olmos J., Weinstein-Oppenheim C., Zuniga-Hansen M.E. Assessment of antiproliferative activity of pectic substances obtained by different extraction methods from rapeseed cake on cancer cell lines // *Carbohydrate Polymers.* 2015. Vol. 117. P. 923–932. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.10.027.
10. Blanco-Pérez F., Steigerwald H., Schülke S., Toda Masako, Scheurer S. The dietary fiber pectin: health benefits and potential for the treatment of allergies by modulation of gut microbiota // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021. Vol. 21. P. 1–19. DOI: 10.1007/s11882-021-01020-z.
11. Sharma P., Gautam K., Pandey A.K., Pandey A.K., Gaur V.K., Farooqui A., Younis K. Chapter 6-pectin. Biomass, biofuels, biochemical // Elsevier, Amsterdam. 2021. P. 101–128. DOI: 10.1016/B978-0-12-821888-4.00020-4.
12. Gasilova E.R., Aleksandrova G.P., Tuhkunova I.V. Colloidal nanoparticles of sodium polygalacturonate prepared by nanoprecipitation // *Carbohydrate Polymers.* 2022. T. 291. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.119521.
13. Мамедов Е.И., Дергунов Е.С., Калмыкова Е. Возможности биомедицинского применения модифицированных пектинов // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2021. Vol. 21 (1). С. 77–85. DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3222.
14. Бердыш Д.С., Хакуй Э.Ш., Беслангулова З.А., Пустовет Д.А. Использование пектина в медицинской практике // *Международный научно-исследовательский журнал.* 2025. Вып. 4 (154). С. 76. DOI: 10.60797/IRJ.2025.154.76.
15. Zhang S., Waterhouse G.I., Xu F., He Z., Du Y., Lian Y., Wu P., Sun-Waterhouse D. Recent advances in utilization of pectins in biomedical applications: a review focusing on molecular structure-directing health-promoting properties // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023. Vol. 63. P. 3386–3419. DOI: 10.1080/10408398.2021.1988897.
16. Хван А.М., Абдуразаков А.Ш. Взаимодействие пектина с антибактериальным препаратом нитроксолином // *Химия растительного сырья.* 2023. № 3. С. 93–100. URL: <https://www.cnshb.ru/content/2023/04277465.pdf> (дата обращения: 05.07.2025).