

SYNTHESIS AND STUDY OF MUCOADHESIVE PROPERTIES OF THIOLATED POLYMERS BASED ON POLYHYDROXYETHYLMETHACRYLATE AND 3-MERCAPTOPROPYLTRIMETHOXYSILANE

G.S. Irmukhametova¹, D.N. Makhayeva^{1*}, Zh. Kozhantayeva¹, V.V. Khutoryanskiy²

¹al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²University of Reading, Reading, United Kingdom

*E-mail: Danelya.1993@gmail.com

Abstract. *Introduction.* Mucoadhesive drug delivery systems, which adhere to mucosal surfaces, facilitate prolonged retention and uniform release of active substances, enhancing therapeutic efficacy. These systems include adhesive patches, gels, tablets, films, discs, nanoparticles and microspheres. Polymers with mucoadhesive properties should be hydrophilic and possess sufficient functional groups to form hydrogen bonds. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) is a biocompatible hydrophilic polymer widely used as a biomaterial. Modification of PHEMA with various functional groups could potentially extend its application range. *The purpose of this work* is to chemically modify nonionic PHEMA (20 kDa) using 3-mercaptopropyltrimethoxysilane (3-MPTS) to improve mucoadhesive properties, presenting a novel approach in the field. *The methodology* of this work includes the synthesis of PHEMA modified with 3-MPTS, determination of thiol group content, preparation and physicochemical characterisation of model tablets, evaluation of adhesive properties to ex vivo buccal tissues and drug release. *The results* indicated that the new method for synthesising thiolated PHEMA significantly enhanced adhesion compared to unmodified PHEMA. The use of an acidic catalyst increased the efficiency of this reaction, resulting in a polymer with greater thiol group content. The release of prochlorperazine from PHEMA-MPTS tablets occurred over 40 minutes, which is significantly higher than the commercial product Bukastem. *Conclusion.* The developed buccal exhibited excellent mucoadhesive properties and prolonged drug release.

Key words: buccal tablets, thiolation, adhesive properties, drug release, Ellman`s assay.

<i>Irmukhametova Galiya Serikbayevna</i>	<i>Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; E-mail: galiya.irm@gmail.com</i>
<i>Makhayeva Danelya Nurlanovna</i>	<i>PhD, senior researcher; E-mail: danelya.1993@gmail.com</i>
<i>Kozhantayeva Zhansaya</i>	<i>PhD student; E-mail: k.j.e.94_zk@mail.ru</i>
<i>Khutoryanskiy Vitaliy</i>	<i>PhD, Professor of Formulation Science; E-mail: v.khutoryanskiy@reading.ac.uk</i>

Citation: Irmukhametova G.S., Makhayeva D.N., Kozhantayeva Zh., Khutoryanskiy V. Synthesis and study of mucoadhesive properties of thiolated polymers based on polyhydroxyethylmethacrylate and 3-mercaptopropyltrimethoxysilane. *Chem. J. Kaz.*, 2024, 4(88), 14-24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2024-4.2710-1185.44>

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ МУКОАДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ ТИОЛИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГИДРОКСИЭТИЛМЕТАКРИЛАТ И 3-МЕРКАПТОПРОПИЛТРИМЕТОКСИСИЛАНА

Г.С. Ирмухаметова¹, Д.Н. Махаева^{*1}, Ж. Кожантаева¹, В.В. Хуторянский²

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

²Университет Рединга, Рединг, Великобритания

*E-mail: Danelya.1993@gmail.com

Резюме. *Введение.* Мукоадгезивные лекарственные формы, обладающие способностью прилипать к слизистым оболочкам, обеспечивают длительное удержание и равномерное высвобождение активных веществ, что улучшает терапевтический эффект. К таким формам относятся адгезивные пластыри, гели, таблетки, пленки, диски, наночастицы и микросферы. Полимеры, обладающие мукоадгезивными свойствами, должны быть гидрофильными и содержать достаточное количество функциональных групп для формирования водородных связей. Поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (ПГЭМА) является биосовместимым гидрофильным полимером, активно используемым в различных биоматериалах. Модификация ПГЭМА различными функциональными группами расширяет его применение. *Цель работы* заключалась в химической модификации ПГЭМА 20 кДа с 3-меркаптопропилтрисилоксаном (3-МПТС), характеристике и изучении мукоадгезивных свойств модифицированного полимера для использования в виде таблеток в буккальной доставке лекарственных веществ. *Методология работы* включает синтез модифицированного 3-МПТС ПЭГМА, определение содержания тиольных групп, получение и физико-химическая характеристика буккальных таблеток, изучение мукоадгезивных свойств таблеток и высвобождения лекарственного вещества. *Результаты* показали, что в результате синтеза тиолированных полимеров на основе ПГЭМА и 3-МПТС, получены полимеры с улучшенной мукоадгезией по сравнению с немодифицированным ПГЭМА. Использование кислотного катализатора способствовало повышению содержания тиольных групп в полимере. Таблетки на основе ПГЭМА-МПТС обладают лучшей мукоадгезией к слизистой поверхности по сравнению с Букастем. Высвобождение прохлорперазина дималеата из таблеток на основе ПЭГМА-МПТС осуществлялось в течение 40 мин, что значительно выше по сравнению с коммерческим аналогом Букастем. *Заключение.* Полученные буккальные таблетки продемонстрировали отличные мукоадгезивные свойства и длительное высвобождение активного вещества по сравнению с коммерческим аналогом Букастем.

Ключевые слова: буккальные таблетки, тиолирование, мукоадгезивные свойства, высвобождение лекарства, метод Элмана.

<i>Ирмухаметова Галия Серикбаевна</i>	<i>Кандидат химических наук, доцент</i>
<i>Махаева Данэля Нурлановна</i>	<i>PhD, старший научный сотрудник</i>
<i>Кожантаева Жансая</i>	<i>PhD студент</i>
<i>Хуторянский Виталий Викторович</i>	<i>PhD, профессор</i>

1. Введение

Пероральный путь введения лекарственных веществ (ЛВ) является наиболее распространенным и предпочтительным способом доставки, благодаря легкости, точной дозировке и контролируемому графику приема [1]. Однако у этого метода есть недостатки, такие как эффект первого прохождения, энзиматическое разложение в желудочно-кишечном тракте и медленное начало действия. Для решения этих проблем мукоадгезивная и подъязычная доставка могут стать лучшими альтернативами [2].

Мукоадгезивные лекарственные формы способны прилипать к слизистым оболочкам, что увеличивает время их удержания и обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛВ. Слизистая оболочка присутствует в различных участках организма, таких как желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт, носовая полость и дыхательные пути [3].

Буккальная слизистая ротовой полости обладает высокой васкуляризацией, обеспечивая прямой кровоток в яремный венозный синус, что позволяет избежать метаболизма ЛВ в желудочно-кишечном тракте. К основным преимуществам буккальной системы доставки относятся легкость введения, возможность немедленного прекращения при побочных эффектах и использование ингибиторов энзимов для повышения проницаемости [4].

Тиолированные полимеры, или тиомеры, обладают уникальными мукоадгезивными свойствами, позволяя образовывать прочные ковалентные связи с гликопротеинами слизистой оболочки. По сравнению с нетиолированными аналогами, они обеспечивают более высокую адгезию и длительное время удержания на поверхности слизистой [5].

ПГЭМА — биосовместимый гидрофильный полимер, широко используемый в биомедицине. Основные области применения ПГЭМА включают мягкие контактные линзы, устройства для доставки лекарств, стоматологические композиты, импланты, гидрогелевые повязки, катетеры и протезы [6]. Первые попытки улучшить мукоадгезивные свойства ПГЭМА были предприняты в работе [7] с добавлением полиэтиленоксида молекулярной массой 1000 Да к микрочастицам ПГЭМА. Также была проведена химическая модификация ПГЭМА для повышения мукоадгезии при окулярной доставке лекарств [8]. Модификация с использованием фенолбороновой кислоты улучшила мукоадгезивные свойства и укрепила взаимодействие смачивающего агента с ПГЭМА. В результате, применение 3-(акриламидо)фенолбороновой кислоты может быть полезно для разработки гидрогелевых контактных линз с высвобождением офтальмологических ЛВ.

В настоящей работе была осуществлена химическая модификация неионного ПГЭМА молекулярной массы 20 000 Да 3-меркаптопропилтрисилоксаном (3-МПТС) для улучшения мукоадгезивных свойств полимера и его дальнейшего применения в составе буккальных таблеток.

2. Экспериментальная часть

2.1 Материалы

ПГЭМА ММ 20 000 Да, 5,5'- дитиобис(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) ($\geq 98\%$), цистеина гидрохлорид (99 %), прохлорперазин дималеат и стеарат магния производства (Sigma Aldrich), 3-МПТС (95 %) (ABC R GmbH & Co., Германия), Букастем 3 мг (Alliance Pharmaceuticals, Великобритания). Диметилсульфоксид (ДМСО), NH_4OH , NaOH и HCl марки «х.ч.» (Fisher Scientific Ltd., Великобритания).

2.2 Синтез модифицированного ПЭГМА-МПТС

Модификация ПЭГМА проводилась согласно методике, описанной в работе [9]. Для этого, 0.52 г ПЭГМА растворяли в 20 мл ДМСО, после чего добавляли 2.25 мл 3-МПТС и 1.5 мл 0.5 М NaOH или HCl. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После окончания синтеза модифицированные образцы ПЭГМА очищали диализом против воды и этилового спирта поочередно в течение 48 часов. Для этой цели использовалась диализная мембрана MM 12–14 кДа (Medicell Int. Ltd., Великобритания). После диализной очистки образцы были высушены в лиофильной сушилке (Heto Power Dry LL 3000, Thermo Electron Corp.).

2.3 Получение буккальных таблеток на основе модифицированных образцов ПЭГМА и их физико-химическая характеристика

Партии таблеток были изготовлены из смесей, полученных совместным измельчением модифицированного ПЭГМА (ПЭГМА_HCl и ПЭГМА_NaOH) и стеарата магния (1.5 масс.% от массы ПЭГМА) с добавлением 3 масс.% проклоперазина дималеата. Измельчение проводили методом перетира в ступке всех компонентов до получения однородной по структуре порошкообразной массы, без содержания крупных частиц. Таблетки получали с использованием ручного таблеточного пресса Riva SA Minipress МП (Великобритания). В результате были получены таблетки на основе ПЭГМА, ПЭГМА-МПТС_HCl и ПЭГМА-МПТС_NaOH. Для сравнения свойств изучаемых таблеток использовали коммерческий медицинский препарат в виде буккальных таблеток Букастем 3 мг.

Согласно информации производителя, таблетка Букастема содержит 3 мг активного ингредиента прохлорперазина малеата. Другие ингредиенты: прессуемый сахар (сахароза), повидон К30, ксантановая камедь, камедь рожкового дерева, тальк, стеарат магния и рибофлавина натрия фосфат.

Твердость таблеток оценивалась с использованием 6D Tablet tester, Corpley Scientific. Размеры таблеток измерялись с помощью цифрового микрометра Fowler IP 54.

2.4 Приготовление раствора искусственной слюны (ИС)

Раствор ИС был приготовлен по протоколу [10] при температуре 25 °С и pH= 6.5- 6.8. 0.426 г Na₂HPO₄, 1.68 г NaHCO₃, и 0.147 г CaCl₂ были растворены в 800 мл воды и добавили 2.5 мл 1 М HCl для регулирования значения pH. Раствор хранился при комнатной температуре в темном месте.

2.5 Определение содержания SH групп методом Элмана

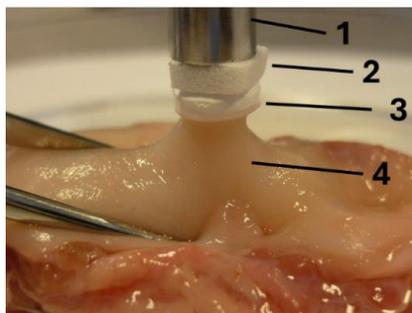
Содержание тиольных групп в полимере было определено методом Элмана [11]. Для анализа все образцы были высушены в лиофильной сушилке. Дисперсии образцов с концентрацией 2 мг/мл приготовлены в 500 мкл фосфатного буфера (0,5М, pH8) и перемешивались в течение 1ч. Тем временем, 3 мг реагента Элмана или ДТНБ растворяли в 10 мл фосфатного буфера. Затем к 500 мкл раствора ДНТБ добавили 500 мкл дисперсии и инкубировали в темноте в течение 90 мин. После этого дисперсию образцов с ДТНБ центрифугировали в течение 10 мин при 13000 об/мин (Sanyo, MSE

Micro Centaur). Для 300 мкл отцентрифугированного раствора измеряли абсорбцию при 405нм на УФ-спектрометре (Spectra max 340 ПК). Концентрацию тиольных групп рассчитывали с помощью калибровочной кривой гидрохлорида цистеина, полученной в виде серии растворов в тех же условиях и с диапазоном концентраций 0.020 ± 0.793 мкмоль/мл.

2.6 Изучение мукоадгезивных свойств методом отрыва

Адгезивные свойства таблеток по отношению к свиной буккальной мукозе оценивались с использованием TA.XT plus Texture Analyser (Stable Micro System, Surrey, UK) согласно методике, представленной в работе [12]. Образец ткани свиной буккальной мукозы был взят с женской особи Большой белой свиньи весом 65-75 кг. Образцы ткани свиной буккальной мукозы размером 3×3 см устанавливали в нижней части установки и закрепляли с помощью металлической пластины с круглым отверстием (рисунок 1). После этого образцы биологической ткани смачивали раствором ИС (1-2 мл) для воспроизведения реальных условий ротовой полости. Испытуемые таблетки закрепляли на подвижном зонде с помощью двойного скотча. После этого подвижный зонд с таблеткой опускали до установления контакта с поверхностью слизистой оболочки и затем начинали подъем зонда для отрыва таблетки от биологической ткани. Каждый эксперимент повторяли троекратно.

Были использованы следующие настройки: предскоростной тест – 1.00 мм/сек; скорость испытания – 0.05 мм/сек; скорость после испытания – 0.5 мм/сек; приложенная сила – 0.1 Н; усилие срабатывания – 0,1Н; время контакта – 60 сек; и обратное расстояние – 20 мм. При изучении адгезии строились кривые зависимости силы (N) от расстояния (мм) и из полученных кривых отрыва были вычислены 2 основных параметра: сила отрыва и работа адгезии. Сила отрыва определялась как максимальная сила, необходимая для отделения таблетки от поверхности и она является максимумом на кривой отрыва. Общая работа адгезии рассчитывалась как площадь под кривой и представляет собой энергию, необходимую для разделения двух фаз.



1 – подвижный зонд, 2 – двойной скотч, 3 – испытуемая таблетка, 4 – биологическая ткань

Рисунок 1 - Изучение мукоадгезивных свойств методом отрыва

2.7 Изучение высвобождения ЛВ из таблеток

Определение высвобождения проклоперазина дималеата из таблеток проводили в ячейке Франца с использованием диализной мембраны 12-14 кДа в проточных условиях. Ячейка была погружена в термостатируемую баню (37°C) и наполнена фосфатно-буферным раствором (ФБР) (рН 6.0-6.5). Таблетки с ЛВ помещались на диализную мембрану в донорной части ячейки. Через каждые 5 минут в течение 30 минут, затем через каждые 10 минут в течение 90 минут отбирались пробы объемом 1 мл из акцепторной части ячейки и определяли концентрацию проклоперазина дималеата с помощью УФ-спектрофотометра при длине волны 524 нм. После каждого отбора пробы добавляли 1 мл свежего ФБР для поддержания условий предельного разбавления. Концентрацию выделившегося ЛВ рассчитывали с использованием калибровочной кривой ($R^2=0.99$) и рассчитывали степень высвобождения (СВ) ЛВ по формуле (1):

$$СВ\% = \frac{m_a + m_b + m_{a+b}}{m_{ЛВ}} * 100\% \quad (1),$$

где $m_{ЛВ}$ - это количество проклоперазина дималеата в таблетке, m_a - это количество проклоперазина дималеата в 1 мл пробы в первые 5 минут, m_{a+b} - это количество проклоперазина дималеата в 1 мл пробы в следующие 5 минут, m_b - это количество проклоперазина дималеата в 2 мл пробы в момент времени точки b (10 минут).

3. Результаты и обсуждение

В настоящей работе была проведена химическая модификация ПГЭМА с 3-МПТС в присутствии HCl и NaOH в качестве катализаторов с целью улучшить мукоадгезивные свойства полимера. На рис. 2 изображена структура модифицированного ПГЭМА. Гидроксильные группы ПГЭМА вступают в реакцию конденсации с метоксисилановыми группами 3-МПТС, в присутствии кислотных и основных катализаторов, в результате чего образуются Si-O-CH₂ связи между силоксановыми группами органосилоксана и OH группами полимера. Также, возможно протекание побочной реакции между группами МПТС с образованием Si-O-Si связи.

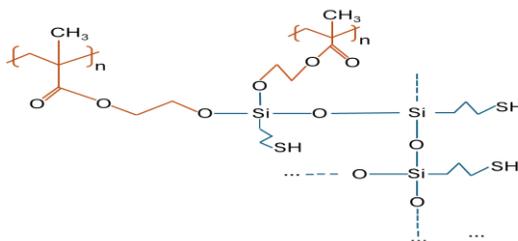


Рисунок 2 - Предполагаемая структура модифицированного ПГЭМА

Таблица 1 - Результаты Раман-спектроскопии и метода Элмана для модифицированных образцов ПГЭМА-МПТС.

Модифицированные образцы	Результаты РАМАН-спектроскопии	Количество SH групп, $\mu\text{моль/мг}$
ПГЭМА-МПТС_HCl	2569 см^{-1} – колебания SH-групп 652 см^{-1} и 653 см^{-1} – колебания C-S-групп	149 \pm 15
ПГЭМА-МПТС_NaOH	476 см^{-1} – колебания Si-O-Si связи	55 \pm 7

Полученный модифицированный полимер ранее был охарактеризован методами Раман-спектроскопии и методом Элмана. В табл. 1 представлены полученные результаты, которые совпадают с данными работы [9]. Из таблицы видно, что модифицированный полимер, полученный в присутствии кислотного катализатора HCl содержит большее число тиольных групп. Возможно, при модификации ПГЭМА с 3-МПТС в щелочной среде вероятность протекания побочной реакции окисления SH-групп с образованием дисульфидных связей выше, что приводит к уменьшению количества тиольных групп в ПГЭМА-МПТС_NaOH.

Существует большое число различных дозировочных форм, для которых возможен различный механизм мукоадгезии или способов формирования мукоадгезивных связей [13]. В настоящей работе были изучены сухие дозировочные формы (таблетки), контактирующие с поверхностью тонкого слоя муцина свиной щеки. В качестве компонента системы доставки лекарств, ПГЭМА также может использоваться в форме заплаток в лечение кариеса зубов, вагинальных заболеваний или пленок в окулярных системах доставки лекарств. Таблетки ПГЭМА, ПГЭМА-МПТС_NaOH и ПГЭМА-МПТС_HCl, содержащие 3 % соли прохлорперазина демалеата в качестве модельного лекарства были изготовлены прямой компрессией порошковых смесей со стеаратом магния. Процедура компрессии производилась с использованием ручного таблеточного пресса Riva SA Minipress MII (Аргентина). Для сравнения свойств изучаемых таблеток в качестве стандартного медицинского продукта использовались букальные таблетки Букастем 3 мг. Основные характеристики таблеток приведены в Таблице 2.

Как правило, стандартные тесты, используемые для сравнения и описания мукоадгезивных свойств таблеток, такие как измерение степени отшелушивания, устойчивость к сжатию и растяжению [14], необходимы для отделения полимерных композиций от мукозы, измерения контактного угла и оценки физико-химических свойств полимеров. В настоящей работе для оценки мукоадгезивных свойств полимеров измерялась устойчивость таблеток к отрыву от поверхности исследуемого биоматериала.

Таблица 2 - Основные характеристики таблеток

Таблетки	Масса, мг	Диаметр, мм	Толщина, мм	Твердость, N
Букастем	60.45±0.83	5.55±0.02	2.35±0.01	15.8±4.8
ПГЭМА	81.99±0.39	6.15±0.06	3.17±0.07	10.5±3.2
ПГЭМА-МПТС_NaOH	76.94±3.34	6.07±0.03	2.94±0.11	34.3±5.4
ПГЭМА-МПТС_HCl	59.90±0.63	6.02±0.01	2.79±0.12	36.2±4.1

Результаты исследования показали, что присутствие тиольных групп в полимере значительно изменяет его мукоадгезивные свойства (Рисунок 3). При этом, образцы таблеток ПГЭМА-МПТС_HCl показали большую работу адгезии и максимальную силу отделения по сравнению с ПГЭМА-МПТС_NaOH, что, вероятно, обусловлено большим содержанием тиольных групп на их поверхности. Полученные результаты подтверждаются данными анализа Эллманса на содержание тиольных групп где показано, что ПГЭМА-МПТС_HCl содержит большее число SH групп по сравнению с ПГЭМА-МПТС_NaOH. Таблетки на основе ПГЭМА и Букастем показали более низкие значения силы отрыва и общей работы адгезии по сравнению с тиолированными образцами. Кроме того, все виды таблеток продемонстрировали более сильные мукоадгезивные свойства по сравнению с коммерческим медицинским продуктом Букастем. Такое поведение таблеток на основе тиолированных полимеров обусловлено тем, что тиольные группы полимера способны образовывать ковалентные дисульфидные связи с SH группами гликопротеина муцина в мукоадгезивном слое слизистых поверхностей. В результате наблюдается улучшение мукоадгезивных свойств тиолированного ПГЭМА [15].

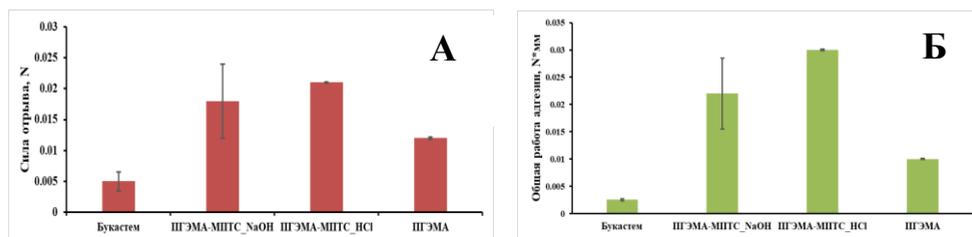


Рисунок 3 - Максимальная сила отрыва (А) и общая работа адгезии (Б) таблеток Букастем, ПГЭМА, ПГЭМА-МПТС_NaOH, ПГЭМА-МПТС_HCl от слизистой биоматериала. Каждый эксперимент выполнялся по меньшей мере с 3-4 таблетками и результаты представлены как их средняя величина ± стандартное отклонение

В результате исследования выделения лекарства из таблеток Букастем, ПГЭМА и тиолированных аналогов было установлено, что для таблеток на основе ПГЭМА-МПТС_НСІ и ПГЭМА-МПТС_NaOH в течение 25-30 минут выделяется 90-100 % прохлорперазина дималеата. Наименьшее количество выделившегося лекарственного вещества менее 40% наблюдается для таблеток Букастем, что, вероятно, обусловлено, более сложным компонентным составом данных таблеток.

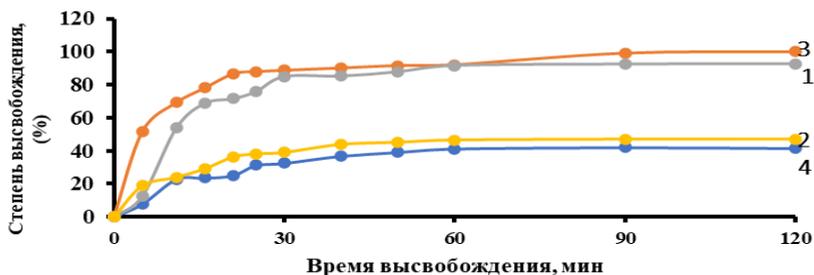


Рисунок 4 - Кинетика выделения прохлорперазина дималеата из таблеток ПГЭМА-МПТС_НСІ (1), ПГЭМА-МПТС_NaOH (2), ПГЭМА (3) и Букастем (4)

4. Заключение

В работе были синтезированы тиолированные неионные полимеры на основе ПГЭМА в присутствии катализаторов HCl и NaOH. Модификация осуществляется путем реакции конденсации между гидроксильной группой полимера и метоксисилановой группой 3-МПТС, в результате которой образуются Si-O-CH₂ связи. Раман-спектроскопия полученных полимеров показала наличие SH групп в их составе. Изучение мукоадгезивных свойств полученных полимеров ПГЭМА-МПТС с помощью механического анализа показал увеличение величины силы необходимой на их отделение от поверхности муцина и общей работы адгезии по сравнению с немодифицированным ПГЭМА и Букастем. Применение кислотного катализатора увеличивает содержание тиольных групп по сравнению с основным катализатором, вероятно, из-за протекания побочных реакций образования дисульфидных связей в присутствии последнего. Изучение высвобождения прохлорперазина дималеата из полученных таблеток показало высокую степень высвобождения в течение 25-30 минут для тиолированных таблеток на основе по сравнению с коммерческим Букастем.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта ГФ МНВО РК AP19679560.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов между авторами, требующего раскрытия в данной статье.

ПОЛИГИДРОКСИЭТИЛМЕТАКРИЛАТ ЖӘНЕ 3-МЕРКАПТОПРОПИЛТРИМЕТОКСИСИЛАН НЕГІЗІНДЕГІ ТИОЛДАНҒАН ПОЛИМЕРЛЕРДІҢ СИНТЕЗІ МЕН МУКОАДГЕЗИВТІ ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

*Г.С. Ирмухаметова¹, Д.Н. Махаева.*¹, Ж. Қожантаева¹, В.В. Хуторянский²*

¹әл -Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

²Рединг Университеті, Рединг, Ұлыбритания

*E-mail: Danelya.1993@gmail.com

Түйіндеме. *Кіріспе.* Шырышты қабықтарға жабыса алатын мукоадгезивті дәрілік формалар белсенді заттардың ұзақ уақыт бойы сақталуын және біркелкі босатылуын қамтамасыз етеді, бұл терапиялық әсерді жақсартады. Бұл пішіндерге жабысқақ патчтар, гелдер, таблеткалар, пленкалар, дискілер, нанобөлшектер және микросфералар жатады. Мукоадгезивті қасиеттерге не полимерлер гидрофильді болуы және сутектік байланыстарды қалыптастыру үшін жеткілікті функционалдық топтарды қамтуы керек. Поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (ПГЭМА) – әртүрлі биоматериалдарда кеңінен қолданылатын биосәйкестікке не гидрофильді полимер болып табылады. ПГЭМА -ны әртүрлі функционалдық топтармен модификациялау оның қолданылуын кеңейтеді. *Жұмыстың мақсаты* ПГЭМА-ны (20 кДа) 3-меркаптопропилтрисилоксанмен (3-МПТС) химиялық түрлендіру, дәрілік заттарды буккальды жеткізуде таблетка түрінде қолдану үшін модификацияланған полимердің мукоадгезиялық қасиеттерін зерттеу және сипаттау. *Жұмыстың әдістемесі* модификацияланған 3-МПТС-ПГЭМА синтезін, тиол топтарының құрамын анықтауды, буккальды таблеткаларын дайындауды және физика-химиялық сипаттамасын, таблеткалардың шырышты адгезиялық қасиеттерін сонымен қатар дәрілік заттардың шығарылуын зерттеуді қамтиды. *Нәтижелер* көрсеткендей, ПГЭМА және 3-МПТС негізіндегі тиолданған полимерлердің синтезі модификацияланбаған ПГЭМА-мен салыстырғанда жақсартылған мукоадгезиясы бар полимерлер алынған. Қышқылдық катализаторды қолдану полимердегі тиол топтарының мөлшерінің артуына ықпал етті. ПГЭМА-МПТС негізіндегі таблеткалар Букастемге қарағанда шырышты бетке жақсырақ мукоадгезия көрсетеді. ПГЭМА-МПТС негізіндегі таблеткалардан прохлорперазин дималеатын шығару 40 минут ішінде жүзеге асырылады, бұл Букастемнің коммерциялық аналогымен салыстырғанда айтарлықтай жоғары. *Қорытынды.* Алынған буккальды таблеткалар коммерциялық Букастем аналогымен салыстырғанда жоғары мукоадгезивті қасиеттерді және белсенді заттың ұзақ уақыт бойы босатылуын көрсетті.

Түйін сөздер: буккальды таблеткалар, тиолдау, мукоадгезивті қасиеттер, дәрінің босатылуы, Элман әдісі.

<i>Ирмухаметова Галия Серикбаевна</i>	<i>Химия ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор</i>
<i>Махаева Данэля Нурлановна</i>	<i>PhD, аға ғылыми қызметкер</i>
<i>Қожантаева Жансия</i>	<i>PhD студент</i>
<i>Хуторянский Виталий Викторович</i>	<i>PhD, профессор</i>

References

- Alqahtani M. S., Kazi M., Alsenaidy M. A., Ahmad M. Z. Advances in Oral Drug Delivery. *Front. Pharmacol.*, **2021**, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
- Golshani S., Vatanara A., Amin M. Recent Advances in Oral Mucoadhesive Drug Delivery. *JPPS.*, **2022**, 25, 201–217. <https://doi.org/10.18433/jpps32705>
- Leal J., Smyth H. D. C., Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery. *Int. J. Pharm.*, **2017**, 532(1), 555–572. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.018>
- Shipp L., Liu F., Kerai-Varsani L., Okwuosa T.C. Buccal films: A review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches. *JCR.*, **2022**, 352, 1071–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.10.058>

5. Sosnik A., das Neves J., Sarmento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Prog. Polym. Sci.*, **2014**, 39(12), 2030–2075. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.07.010>
6. Saini R., Bajpai J., Bajpai A.K. Synthesis of Poly (2-Hydroxyethyl Methacrylate) (PHEMA) Based Nanoparticles for Biomedical and Pharmaceutical Applications. In: Soloviev, M. (eds) Nanoparticles in Biology and Medicine. *Methods in Molecular Biology.*, **2012**, vol 906. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-953-2_26
7. De Ascentiis A., deGrazia J.L., Bowman C.N., Colombo P., Peppas N.A. Mucoadhesion of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) is improved when linear poly(ethylene oxide) chains are added to the polymer network. *JCR.*, **1995**, 33(1), 197–201. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(94\)00087-B](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)00087-B)
8. Liu L., Rambarran T., Sheardown H. Phenylboronic acid modified hydrogel materials and their potential for use in contact lens based drug delivery. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2022**, 33(15), 1924–1938. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2088531>
9. Irmukhametova G., Khutoryanskiy V., Mun G. Synthesis and characterization of thiolated polymers based on polyhydroxyethylakrylate and 3-mercaptopropylmethoxysilane. *Chem. Bull. Kaz. Nat.*, **2012**, 0(1), 261. https://doi.org/10.15328/chemb_2012_1261-266
10. Mariano N.A., Oliveira R.G., Fernandes M.A., Rigo E.C.S. Corrosion behavior of pure titanium in artificial saliva solution. *Matéria (Rio J.)*, **2009**, 14(2), 878–880. <https://doi.org/10.1590/S1517-70762009000200010>
11. Irmukhametova G.S., Mun G.A., Khutoryanskiy V.V. Thiolated Mucoadhesive and PEGylated Nonmucoadhesive Organosilica Nanoparticles from 3-Mercaptopropyltrimethoxysilane. *Langmuir.*, **2011**, 27(15), 9551–9556. <https://doi.org/10.1021/la201385h>
12. Sogias I.A., Williams A.C., Khutoryanskiy V.V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. *Int. J. Pharm.*, **2012**, 436(1–2), 602–610. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.007>
13. Ways T.M., Lau W.M., Khutoryanskiy V.V. Chitosan and Its Derivatives for Application in Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Polymers.*, **2018**, 10, 267. <https://doi.org/10.3390/polym10030267>
14. Li K.L., Castillo A.L. Formulation and evaluation of a mucoadhesive buccal tablet of mefenamic acid. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **2020**, 56. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000418575>
- J. Iqbal., G. Shahnaz., S. Dünnhaupt., C. Müller., F. Hintzen., A. Bernkop-Schnürch. Preactivated thiomers as mucoadhesive polymers for drug delivery. *Biomaterials.*, **2012**, 1528–1535. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.10.021>