

НАНОКОМПОЗИТНІ МАТЕРІАЛИ З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ БІОАКТИВНИХ РЕЧОВИН

У роботі досліджено кінетику вивільнення у водне середовище різних біологічно активних речовин з полімерних матриць на основі полі(2-гідроксіетилметакрилат)у та/або поліуретану. Показано, що введення цих речовин до полімерів разом з нанокремнеземом у більшості випадків призводить до уповільнення процесу вивільнення. Шляхом аналізу ІЧ-спектрів встановлено, що однією з причин затримки вивільнення речовин є фізико-хімічна взаємодія нанокремнезему з полі(2-гідроксіетилметакрилат)ом.

Ключові слова: нанокремнезем, полі(2-гідроксіетилметакрилат), поліуретан, біологічно активні речовини, наноккомпозити, кінетика вивільнення, ІЧ-спектри.

Вступ

Одним з перспективних напрямів у технології виготовлення хірургічних покриттів, імплантів, катетерів, дренажів тощо є введення до матеріалу медичного виробу активної речовини, яка має достатньо тривалий профіль вивільнення. Нині особливо актуальним є створення уретральних катетерів з пролонгованими антимікробними властивостями [1, с. 116–126; 2, с. 160–163], і тому триває пошук матеріалів для їх виготовлення. Серед потенційних матеріалів заслуговують на увагу біосумісні полімери поліуретан (ПУ) та полі(2-гідроксіетилметакрилат) (ПГЕМА). Наприклад, повідомляється про гідروفільні терапевтичні системи на основі цих полімерів, які відрізняються пролонгованим виходом лікарських речовин у водне середовище [3, с. 10–13]. Новим підходом є розроблення композитних матеріалів шляхом введення до полімерної матриці нанокремнезему з іммобілізованими на його поверхні біологічно активними речовинами (БАР) [4, с. 724–730].

Мета роботи: 1) вивчити профілі вивільнення різноманітних БАР, серед яких метронідазол, декаметоксин, срібла нітрат, цинку сульфат гептагідрат та амінокислоти гліцин і триптофан, з композитних матеріалів на основі полімерних матриць різного складу (ПГЕМА; ПУ; 87 % ПУ / 13 % ПГЕМА), наповнених нанокремнеземом (10 або 15 мас. %) та без наповнювача; 2) методом ІЧ-спектроскопії дослідити взаємодію гідروفільного компонента полімерної матриці – ПГЕМА – з поверхнею кремнезему.

Матеріали і методи

Наноккомпозити на основі ПУ і взаємопроникної полімерної сітки ПУ/ПГЕМА у вигляді плівок було створено спільними зусиллями співробітників Інституту хімії високомолекулярних сполук та Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України [5]. Наноккомпозитні матеріали на основі ПГЕМА синтезовано авторами роботи самостійно.

Зразки наноккомпозитів занурювали в дистильовану воду з наступним відбором через певні проміжки часу проб та вимірюванням у них концентрації досліджуваних речовин. Для визначення концентрації йонів Zn^{2+} і Ag^+ використовували екстракційно-фотометричний метод, що ґрунтується на реакції з дитизоном [6, с. 161–163; 7, с. 109]. Концентрацію метронідазолу визначали спектрофотометричним методом, за оптичною густиною в максимумі поглинання за довжини хвилі 318 нм. Концентрацію декаметоксину визначали фотокolorиметричним методом, що ґрунтується на реакції з еозином [8, с. 107–111]. Амінокислоти визначали нінгідринним методом [9, с. 167].

Для синтезу порошкових композицій, призначених для ІЧ-спектроскопічних вимірювань, використовували нанокремнезем виробництва дослідного заводу Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України (м. Калуш) з питомою поверхнею 300 м²/г. Нанокремнезем, попередньо прожарений при 400–450 °С, змочували розчинами 2-гідроксіетилметакрилату (ГЕМА) (Sigma-Aldrich) у CCl_4 (Росія) й висушували за температури не вище 80 °С – у результаті було

одержано зразки з вмістом 0,16; 0,32; 0,48; 0,64; 0,80 і 0,96 моль ГЕМА на 1 г SiO₂.

Для ІЧ-спектроскопічного дослідження з плівкових зразків за допомогою мікротому нарізали смужки завтовшки 2–3 мкм, а з порошкових – пресували пластинки розміром 8×26 мм і масою близько 20 мг. Спектри записували на спектрофотометрі Specord M80 (Carl Zeiss, Jena, Німеччина).

Результати та їх обговорення

На рис. 1 представлено профілі вивільнення для нанокompозитів різного складу.

У результаті аналізу отриманих кінетичних кривих виявлено закономірність: введення до полімерної матриці речовин, іммобілізованих на кремнеземному наповнювачі або разом з ним, суттєво уповільнює їх вивільнення в порівнянні з введенням без кремнезему. З ПГЕМА, наповненого нанокремнеземом, йони Zn²⁺ та обидві амінокислоти взагалі не вивільняються. Цій закономірності не підпорядковується матеріал ПУ + 15 % SiO₂ / ZnSO₄·7H₂O, який демонструє повне вивільнення речовини (в перерахунку на йони Zn²⁺) на шосту добу спостереження. Адсорбційна іммобілізація БАР на поверхні наповнювача може бути суттєвою причиною затримки вивільнення лише в разі декаметоксину, для якого спостерігається чимала величина адсорбції на кремнеземній поверхні у водному середовищі [10, с. 482–485]. Отже, ймовірнішою причиною є взаємодія наповнювача з полімерною матрицею, що робить її менш проникною для низькомолекулярних субстанцій.

Для з'ясування впливу кремнеземного наповнювача на швидкість вивільнення було проведено ІЧ-спектроскопічне дослідження нанокompозитних матеріалів. При цьому суттєвих розбіжностей між спектрами нанокompозитів і окремо взятих полімерних матриць виявити не вдалося, очевидно, через те, що вміст наповнювача не перевищував 15 мас. % і його смуги поглинання маскувалися спектром полімеру.

Тому було вирішено синтезувати й дослідити порошкові композиції з високим вмістом нанокремнезему, не менше 90 мас. % (див. «Матеріали і методи»). Замість нерозчинного ПГЕМА для синтезу взято мономер – 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА), який має однаковий з полімером набір функціональних груп, спроможних взаємодіяти з поверхнею кремнезему (складноєфірна група, спиртовий гідроксил). На ІЧ-спектрах синтезованих зразків виявлено поступове зниження інтенсивності смуги 3749 см⁻¹, яка

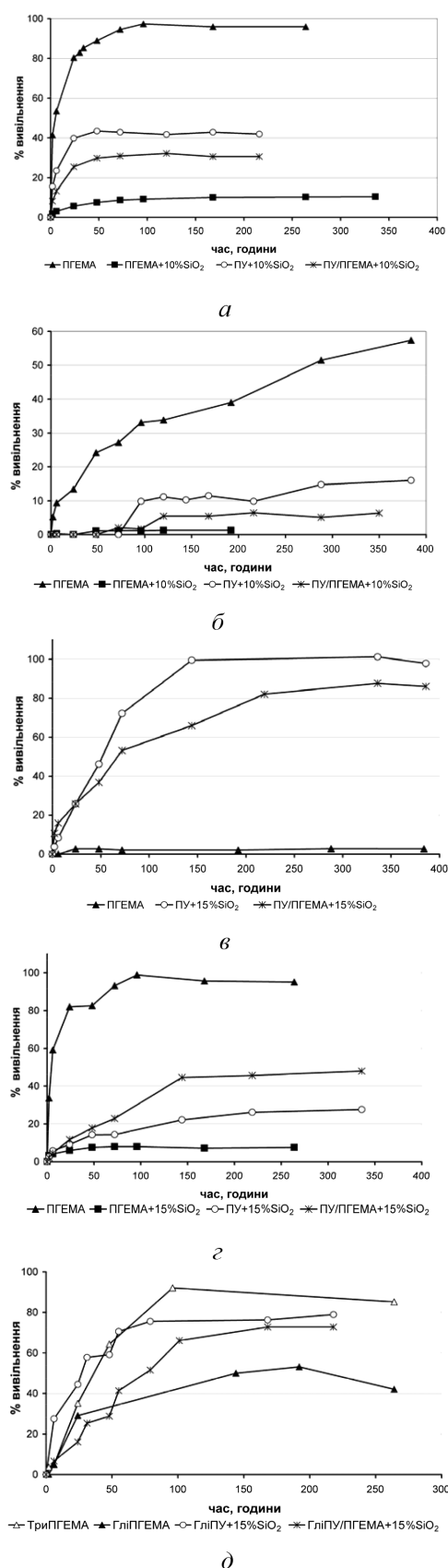


Рис. 1. Кінетика вивільнення метронідазолу (а); декаметоксину (б); йонів Zn²⁺ (е); йонів Ag⁺ (з); амінокислот (д) з композитних матеріалів різного складу

відповідає за валентні коливання силанольного гідроксилу Si–O–H, з одночасним поступовим збільшенням смуги 1706–1707 см⁻¹, відповідальної за валентні коливання групи C=O складно-ефірного зв'язку ГЕМА (рис. 2, 3). У спектрі індивідуального ГЕМА ця смуга проявляється на частоті 1720 см⁻¹ (за даними літератури, близько 1717 см⁻¹ [11, с. 630]), тобто для досліджуваних зразків спостерігається її зсув у низькочастотну область, очевидно, як наслідок адсорбційної взаємодії з поверхнею [12, с. 45].

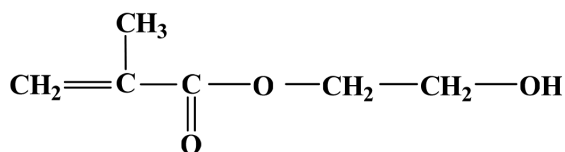


Рис. 2. Молекулярна структура ГЕМА

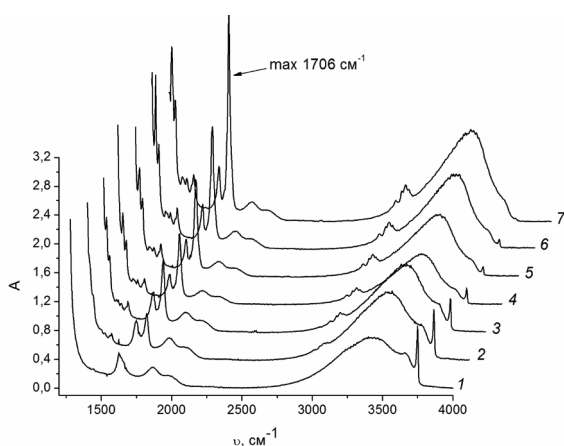


Рис. 3. ІЧ-спектри нанокремнезему, модифікованого різними кількостями ГЕМА: 1 – вихідний кремнезем; 2 – 0,16 ммоль; 3 – 0,32 ммоль; 4 – 0,48 ммоль; 5 – 0,64 ммоль; 6 – 0,80 ммоль; 7 – 0,96 ммоль

Як відомо, головні сорбційні центри нанорозмірного кремнезему – вільні силанольні групи, які рівномірно розташовані на поверхні первинних частинок. Ступінь збурення силанольного гідроксилу внаслідок взаємодії з адсорбованими молекулами характеризує ступінь покриття поверхні (θ). Ступінь покриття можна розрахувати зі співвідношень оптичних густин смуги 3749 см⁻¹ до (A_0) і після адсорбції (A) за формулою [13, с. 273; 14, с. 88]:

$$\theta = 1 - \frac{A}{A_0}$$

Вихід кривої на плато на графіку залежності θ від C відповідає концентрації, за якої утворюється моношар з молекул ГЕМА на поверхні кремнезему (рис. 4). Ця концентрація становить 0,8–1,0 ммоль/г, що близько до концентрації вільних силанольних груп на поверхні

кремнезему [13, с. 271; 14, с. 87]. Отже, на поверхні формується моношар, у якому одна молекула ГЕМА припадає на одну силанольну групу. Це просте співвідношення дозволяє зробити припущення про взаємодію між силанольним гідроксидом і карбонільною групою ГЕМА, очевидно, за допомогою водневого зв'язку.

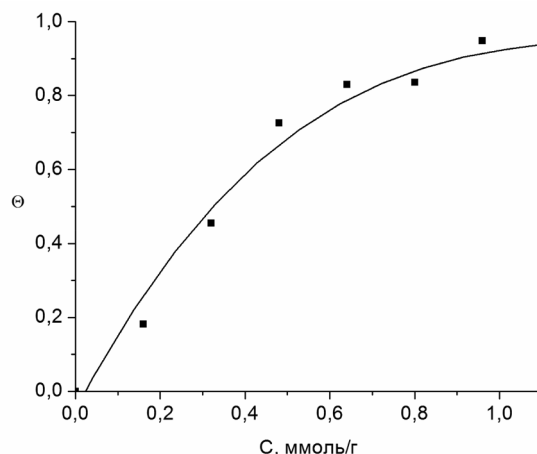


Рис. 4. Залежність ступеня покриття поверхні нанокремнезему від кількості адсорбованого ГЕМА

Для з'ясування, чи супроводжується покриття поверхні кремнезему молекулами ГЕМА утворенням водневого зв'язку, було проведено розклад смуги 1706 см⁻¹ за допомогою програми Origin. У результаті з низькочастотного боку виявлено смугу поглинання 1675 см⁻¹, що належить збуреним карбонільним групам, які провзаємодіяли з кремнеземом (рис. 5).

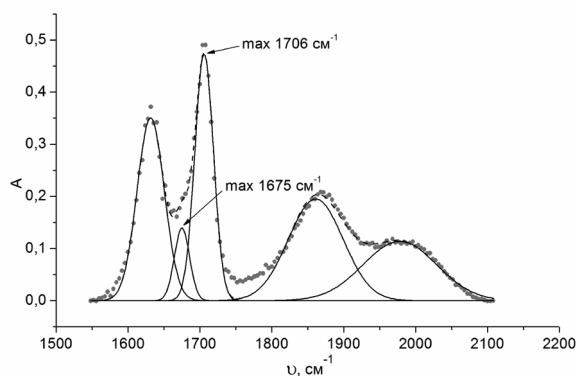


Рис. 5. Аналіз ІЧ-спектра за допомогою програми Origin на прикладі зразка SiO₂ + 0,16 ммоль ГЕМА

Площа піків 1675 см⁻¹ за різної концентрації ГЕМА майже однакова, тобто збільшення концентрації сорбату не впливає на ступінь взаємодії. Оскільки площа піків 1706 см⁻¹ росте разом зі збільшенням концентрації ГЕМА, частка карбонільних груп, що взаємодіє з поверхневими гідроксилами, поступово скорочується (рис. 6).

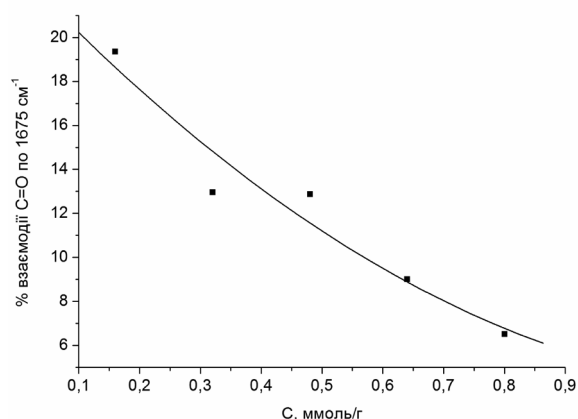


Рис. 6. Залежність частки (%) карбонільних груп, що взаємодіє з поверхневими гідроксильними групами нанокремнезему, від концентрації ГЕМА

Схожий приклад наведено авторами [12, с. 263–264], які розглядають адсорбцію полівінілацетату з розчинів у CHCl_3 на поверхні

аеросилу (нанокремнезему): за допомогою графічного розкладу ІЧ-спектрів доведено існування взаємодії карбонільних груп з поверхневими гідроксильними групами, причому зі збільшенням величини адсорбції частка зв'язаних карбонільних груп зменшується.

Висновки

1. Профілі вивільнення БАР з наноконтрольованих матеріалів на основі ПГЕМА та ПУ/ПГЕМА можна регулювати шляхом введення цих сполук до полімерних матриць разом з нанокремнеземом.

2. Суттєвим чинником, що впливає на кінетику вивільнення БАР з досліджуваних наноконтрольованих матеріалів, є взаємодія одного з компонентів полімерної матриці – ПГЕМА – з поверхнею кремнезему.

Список літератури

- Johnson J. R. Systematic review: antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients / J. R. Johnson, M. A. Kuskowski, T. J. Wilt // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 144. – P. 116–126.
- Римша О. В. Характеристика ефективності використання уретральних катетерів з протимікробним покриттям / О. В. Римша, Л. К. Сорокоумова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2012. – № 22. – С. 160–163.
- Жернова Л. М. Синтез і дослідження властивостей біологічно активних полімерних матеріалів на основі лінійних поліуретанів : автореф. дис. ... канд. хім. наук : спец. 02.00.10 «Біоорганічна хімія» / Л. М. Жернова ; НАН України. Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії. – К., 2003. – 20 с.
- Наноструктурированые полимерные материалы и наноконтрольовані композити на основе взаимопроникающих полимерных сеток для биомедицинского применения / Л. В. Карабанова, Ю. П. Гомза, С. Д. Несин [и др.] // *Наноразмерные системы и наноразмерные материалы: исследования в Украине* / редкол.: А. Г. Наумовец (глав. ред.); НАН Украины. – К. : Академперіодика, 2014. – С. 724–730.
- Патент 97613 UA, МПК C08K 3/36 (2006.01) C08K 5/16 (2006.01) C08L 33/12 (2006.01). Наноконтрольовані матеріал для біомедицинського застосування / Карабанова Л. В., Геращенко І. І., Воронін Є. П., Носач Л. В., Бондарук О. М.; власники Ін-т хімії високомолекулярних сполук НАН України, Ін-т хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України. – № u 2014 10703; заявл. 30.09.2014; опубл. 25.03.2015, Бюл. № 6, 2015 р.
- Лурье Ю. Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод / Ю. Ю. Лурье. – М. : Химия, 1984. – 448 с.
- Пятницький І. В. Аналитическая химия серебра / І. В. Пятницький, В. В. Сухан. – М. : Наука, 1975. – 264 с.
- Відповідаємо на запитання практичних працівників / Т. О. Ковет, В. П. Ковальчук, А. В. Сидорук [та ін.] // *Фармацевтичний журнал*. – 1994. – № 2. – С. 107–111.
- Коренман І. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / І. М. Коренман. – М. : Химия, 1970. – 344 с.
- Михайлова І. В. Адсорбция катионных ПАВ на высокодисперсном кремнеземе / І. В. Михайлова, І. І. Геращенко // *Коллоидный журнал*. – 2001. – Т. 63, № 4. – С. 482–485.
- Синтез, строение и свойства серебряных наноконтрольованих композиционных материалов с матрицей полигидроксиэтилметакрилата / П. А. Музалев, І. Д. Кособудский, Д. М. Кульбацкий [и др.] // *Журнал прикладной химии*. – 2011. – Т. 84, № 4. – С. 629–632.
- Киселев А. В. Инфракрасные спектры поверхностных соединений и адсорбированных веществ / А. В. Киселев, В. І. Лыгин. – М. : Наука, 1972. – 459 с.
- Пахлов Є. М. ІК-спектроскопія молекул, адсорбованих на поверхності високодисперсного кремнезема / Є. М. Пахлов // *Хімія, фізика та технологія поверхності*. – 2006. – Вып. 11, 12. – С. 271–283.
- Структура, белоконтрольовуючі і антимікробні свойства композицій нанодисперсного кремнезема с 1(β-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазолом / А. Л. Габчак, І. І. Геращенко, Л. В. Носач [и др.] // *Хімія, фізика та технологія поверхні*. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 86–92.

O. Kukolevska, I. Gerashchenko, E. Pakhlov

NANOCOMPOSITE MATERIALS WITH CONTROLLED RELEASE OF BIOACTIVE SUBSTANCES

Including long released bioactive substances into medical devices is one of promising trends in epy technology of manufacturing surgical coatings, implants, catheters, drainages, etc. A new approach in this field is the creation of composite materials by including bioactive substances immobilized on the nanosized carrier into the polymer matrix.

This study was focused on the release kinetics of metronidazole, decamethoxine, silver nitrate, zinc sulfate, glycine, and tryptophan into aqueous medium from the nanocomposites based on a polymer matrix filled with nanosilica or having no filler. Interpenetrating polymer network containing 83 % polyurethane (PU)/17 % poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) as well as individual PU or PHEMA were used as matrix. It has been found out that including substances into the polymers together with nanosized silica considerably slows down their release. Supposedly, one of the reasons of this effect may be the interaction of the filler with the polymer network, which makes it more rigid and less penetrating. In order to check this assumption, we carried out the IR study of specially prepared samples consisting of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and a high content of silica, by analyzing IR spectra of the obtained samples, the interaction between silica surface hydroxyl groups and carbonyl groups of HEMA.

Thus, the interaction of matrix component PHEMA with silica filler can be considered as a factor that impacts on the release kinetics of bioactive substances from examined nanocomposites.

Keywords: nanosized silica, poly(2-hydroxyethyl methacrylate), polyurethane, biologically active substances, nanocomposites, release kinetics, IR spectra.

Матеріал надійшов 11.01.2016

УДК 544.18+544.72

V. Kaurkovska, A. Grebenyuk, V. Lobanov

EFFECT OF ADSORPTION OF SIMPLE MOLECULES ON PHASE TRANSITION IN VANADIUM DIOXIDE

*The effect of adsorption of simple molecules on the temperature of phase transition in vanadium dioxide ($T = 338\text{--}339\text{ K}$) has been studied by means of the models of vanadium dioxide surface commensurable with the sizes of the molecules participating in adsorption. Temperature dependences of the free energy of phases before and after the transition intersect at temperatures of $200\text{--}216\text{ K}$, which is known for nanostructure of vanadium dioxide. Calculations by DFT method produce results almost identical to the calculations *ab initio*.*

Keywords: vanadium dioxide, phase transition parameters, quantum chemistry, cluster approach.

Introduction

The phase transition of “insulator-metal” type (PTIM) in vanadium dioxide takes place at $338\text{--}340\text{ K}$ accompanied by hopping changes in optical and electric properties of the substance. When the temperature amounts to that of phase transition (TPT), the resistance decreases for 2–5 orders of magnitude, a structural rearrangement occurs, the volume of the unit cell decreases [1].

The phase-transition of VO_2 has been studied for years and several fundamental studies are currently being conducted for understanding the transitional process by femtosecond-transient measurements, nano-scopic imaging, etc. [2–6].

These changes are the basis for a series of optoelectronic applications. VO_2 thermochromic smart windows can regulate solar energy transmission through the window without a