

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОКОМПОЗИТІВ З ОРНІДАЗОЛОМ НА ОСНОВІ НАТИВНОГО, АМІНОВАНОГО ТА МЕТИЛЬОВАНИХ КРЕМНЕЗЕМІВ

Гайдай А.Р.¹, Фуртат І.М.¹, Мурланова Т.В.¹, Вакулук П.В.¹, Козакевич Р.Б.², Дем'яненко Є.М.², Лобанов В.В.², Тьортих В.А.², Голуб О.А.¹

¹Національний університет «Києво-Могилянська академія», alina.gaidai@ukma.edu.ua

²Інститут хімії поверхні ім.О.О.Чуйка НАН України

На сьогоднішній день адсорбційне модифікування кремнезему біологічно активними сполуками дозволяє покращувати фізико-хімічні властивості, необхідні для створення на його основі сучасних форм лікарських засобів [1]. Варіюючи ступінь покриття поверхні, можна змінювати кількість активних адсорбційних центрів на поверхні і, як наслідок, отримувати нанокompозити з контрольованою будовою адсорбційного шару [2]. Зокрема, введення в поверхневий шар аміногруп дозволяє синтезувати амінокремнеземи, які виявляють значну сорбційну здатність щодо йонів металів, органічних сполук, ферментів, білків, полімерних вуглеводнів, алкілароматичних амінів, анілінів, піролів, піридинів, тощо. Гідрофобізація поверхні внаслідок функціоналізації метильними групами покращує мембранотропні властивості високодисперсного кремнезему [2]. Разом з тим залишається нез'ясованим питання стосовно впливу прищеплених органічних груп на властивості отриманих на їхній основі нанокompозитів. Позаяк саме модифікація поверхні дозволяє одержати універсальні наноматеріали, які можна використовувати для створення лікарських засобів із широким спектром властивостей.

Як нативну матрицю (К) у роботі використовували пірогенний кремнезем (А-300 «Силлард П») виробництва Калуського дослідно-експериментального заводу МНТК «Хімія поверхні» з площею поверхні 300 м²/г (за низькотемпературною адсорбцією азоту методом БЕТ). Для одержання амінокремнеземної матриці здійснювали реакцію поверхневих силанольних груп кремнезему з 3-амінопропілтриетоксисиланом за температури 110 °С протягом 2 год в толуолі з подальшим відмиванням толуолом та ацетоном для видалення нез'язаного силану. Одержання метильованих матриць проводили функціоналізацією кремнезему триметилсилільними групами обробкою гексаметилдисилазаном газофазно у реакторі з псевдорозрідженим шаром за температури 60 – 90 °С протягом 24 год. [3].

Нанокompозитні матеріали одержували методом імпрегнування нативної та функціоналізованих матриць розчином орнідазолу, таким чином, щоб кінцевий вміст активного компонента в сухих нанокompозитах складав 0,184 ммоль/г SiO₂, що є значно меншим за кількість здатних до адсорбції силанольних груп на поверхні кремнезему (0,8 ммоль/г SiO₂).

Ізотерми адсорбції орнідазолу нативним і функціоналізованими кремнеземами будували застосовуючи водний розчин орнідазолу з кінцевою концентрацією активної сполуки від 0,05 до 20 ммоль/л, що були меншими чи більшими за кількість здатних до адсорбції силанольних груп (0,8 ммоль/1 г SiO₂) [4]. У роботі застосовували таке співвідношення адсорбенту (*m*) і розчину адсорбату (*V*): маса нативного кремнезему/амінованого кремнезему 1 г, об'єм розчину 100 мл. Час експозиції адсорбенту та розчину адсорбату становив 24 години, за температури 20 °С, що достатньо для досягнення рівноваги.

Визначення кінетики десорбції орнідазолу з поверхні нанокompозитів здійснювали за статичних умов. Як середовище розчинення використовували дистильовану воду (*V* = 100 мл) за температури 37 °С, наважка нанокompозиту для десорбції складала 0,1 г (вміст орнідазолу 4 %, *m* орнідазолу на поверхні = 0,4 г), наважка орнідазолу для розчинення – 0,4 г). Кількісне визначення орнідазолу під час процесу десорбції здійснювали спектрофотометрично за довжини хвилі $\lambda = 314$ нм на спектрофотометрі VV-1200 (LABinstech, Китай).

Зважаючи на багатостадійність процесів десорбції для аналізу одержаних кінетичних кривих застосовували рівняння формальної кінетики, а також низку моделей, які прийнято використовувати для опису цих процесів.

В результаті модифікування поверхні матриці кількість прищеплених аміногруп на 1 г кремнезему становила 0,67 ммоль, кількість триметилсилільних груп – 0,24; 0,66 та 0,8 ммоль (ступінь заміщення 30, 83 та 100 % відповідно).

У наших попередніх дослідженнях з використанням квантово-хімічних розрахунків і методу ПЧ–спектроскопії було з'ясовано, що механізм взаємодії орнідазолу з нативним та функціоналізованими кремнеземами полягає в утворенні водневих зв'язків у випадку амінованих матриць, а також за рахунок гідрофобних взаємодій – у випадку з метильованими матрицями. Різниця у взаємодії впливає на вивільнення активної речовини з поверхні нанокompatитів. При цьому найвищий ступінь вивільнення активної речовини притаманний нанокompatитам, створеним на основі нативної, амінованої та частково метильованої (вміст $-CH_3$ груп на поверхні 30 %) матриць. У нанокompatитах створених на основі метильованих матриць з вищим вмістом функціональних груп (83 і 100 %), спостерігається зниження вивільнення активної речовини. Найменший ступінь вивільнення орнідазолу був зафіксований у композиту, створеного на основі 100 % метильованої матриці.

Аналіз ізотерм адсорбції орнідазолу нативним і амінованим кремнеземом, показав, що загальна адсорбція описується ізотермою S-типу в обох випадках, тобто взаємодія між адсорбованими молекулами переважає сили взаємодії між розчиненою речовиною та адсорбентом. На гідрофобних метильованих матрицях (не залежно від ступеня модифікування, тобто 30, 83 і 100 %) чіткої залежності між адсорбцією і концентрацією орнідазолу виявлено не було. Із застосуванням адсорбційних моделей Ленгмюра і Фрейндліха, з'ясовано, що ізотерми сорбції орнідазолу відповідають гетерогенній поверхні, активні центри якої характеризуються різними величинами енергії.

Оцінка біодоступності активної речовини засвідчила підвищення швидкості десорбції з поверхні нанокompatитів, порівняно зі швидкістю розчинення чистої лікарської форми орнідазолу. Це може бути пояснено зміною кристалічної структури орнідазолу в аморфну форму при нанесенні його на поверхню матриці, що також підтверджено даними рентгенофазового аналізу.

Дослідження стабільності одержаних композитів та швидкості вивільнення орнідазолу, підтвердили пролонгованість десорбції активної речовини у водний розчин з поверхні нанокompatитів отриманих на основі функціоналізованих матриць. Сповільнення швидкості вивільнення активної сполуки спостерігалось в ряді нанокompatитів на основі частково метильованої ($-CH_3$ груп 30 %), нативної, амінованої, 83% та 100% метильованої матриць. Таким чином, модифікування поверхні кремнезему метильними групами, підвищує її гідрофобізацію, тим самим подовжуючи ефект пролонгації. Це створює передумови подальших досліджень біологічних властивостей нанокompatитів, для підтвердження перспективності їхнього застосування для створення гібридних лікарських засобів у терапії ран різного генезу.

1. Kupiec K., Konieczka P., Namieśnik J. Characteristics, Chemical Modification Processes as well as the Application of Silica and its Modified Forms // Critical Reviews in Analytical Chemistry. – 2009. – Vol.39(2). – P.60-69.

2. Чуйко А.А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. – К.: Наукова думка, 2003. – 415 с.

3. Kozakevch R.B., Bolbukh Y.M., Tertykh V.A. Silica carriers for controlled release of active compound // Surface. – 2008. – Vol.14. – P.325-331.

4. Gaidai A.R., Vakuliuk P.V., Furtat I.M. at all Preparation and properties of nanocomposites based on silica matrix modified with antimicrobial preparations // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. – 2019. – No. 3. – P.6-16.