

## МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПОВЕРХНІ

УДК 541.183

### **АДСОРБЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ТЕТРАЦИКЛІНОВОГО РЯДУ НА ПОВЕРХНІ ВИСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ**

**Н.Ф. Слишик<sup>1</sup>, Л.В. Носач<sup>1</sup>, О.Є. Вороніна<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Інститут хімії поверхні Національної академії наук України  
вул. Ген. Наумова 17, 03680 Київ-164

<sup>2</sup> Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
вул. Володимирська 64, 02033 Київ-33

*Методами адсорбції, ІЧ-спектроскопії та квантової хімії досліджено взаємодію тетрацикліну та метацикліну з високодисперсним кремнеземом. Одержані результати свідчать про те, що основним механізмом адсорбції тетрациклінів на поверхні високодисперсного кремнезему є утворення водневого зв'язку між карбонільним атомом кисню амідної групи адсорбату і недисоційованою силанольною групою адсорбента.*

*The interaction of tetracycline and metacycline with high disperse silica has been investigated by adsorption, IR spectroscopy and quantum chemical calculations. The results obtained testify the preferable mechanism of tetracycline adsorption on high disperse silica surface to consist in formation of hydrogen bonds between oxygen atoms of amide groups of adsorbed molecules and non-dissociated silanol groups.*

#### **Вступ**

Аморфний високодисперсний кремнезем все ширше застосовується в медицині та фармації. Розроблений на його основі медичний сорбент Силлард П зарекомендував себе як ефективний препарат сорбційно-детоксикаційної дії у комплексному лікуванні хірургічних, інфекційних, онкологічних і деяких інших захворювань [1-3].

Антибіотики тетрациклінового ряду мають широкий спектр дії і використовуються для лікування захворювань шкіри і загоєння ран. Існуючі лікарські засоби, що містять ці антибіотики, як правило, вузької дії і тому виявляють недостатній терапевтичний ефект. Поєднання в одній лікарській формі таких інгредієнтів, як сильна антибактеріальна речовина – тетрацикліни, і високодисперсний кремнезем як детоксикант дає можливість створити лікарський засіб з більш високим терапевтичним ефектом для застосування в дерматології та хірургії.

В цій роботі досліджено взаємодію антибіотиків тетрациклінового ряду – тетрацикліну та метацикліну – з високодисперсним кремнеземом і вивчено вплив розчинників на цей процес.

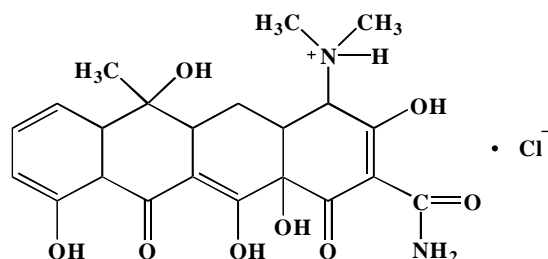
#### **Експериментальна частина**

Як адсорбент у роботі було використано високодисперсний кремнезем – аеросил А-300 з питомою поверхнею 300 м<sup>2</sup>/г. Концентрація вільних силанольних груп, які є головними сорбційними центрами поверхні, становить приблизно 0,65-0,70 ммоль/г.

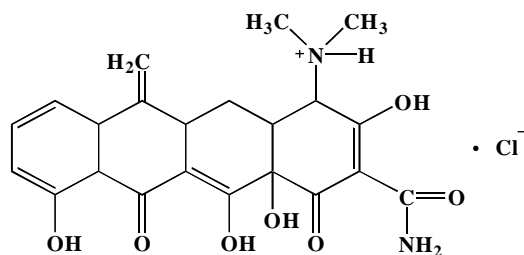
Гідрохлориди тетрацикліну та метацикліну (рис. 1) адсорбували на поверхні високодисперсного кремнезему з водних розчинів у статичних умовах. Водневий показник

розчину регулювали в межах від 2 до 8,5 шляхом додавання 0,1 М розчинів КОН або НСІ. Величину адсорбції ( $A$ ) антибіотиків на поверхні кремнезему визначали за різницею вихідної та рівноважної концентрацій у розчині після контакту з сорбентом за формулою:  $A=(C_o-C_p)V/m$ , де  $C_o$  і  $C_p$  – відповідно вихідна та рівноважна концентрації антибіотиків у розчині, мл;  $V$  – об'єм розчину, мл;  $m$  – маса зразка сорбента, г. Концентрацію тетрацикліну та метацикліну у рівноважних розчинах визначали спектрофотометричним методом.

Тетрацикліну гідрохлорид



Метацикліну гідрохлорид



**Рис. 1.** Структурні формули тетрациклінів.

ІЧ-спектри висушених при 60°C зразків кремнезему з адсорбованими антибіотиками реєстрували за допомогою спектрофотометра Спекорд М80 (Карл Цейс, Німеччина). Для запису ІЧ-спектрів зразки пресували у вигляді пластинок розміром 28×8 мм і масою 20±1 мг.

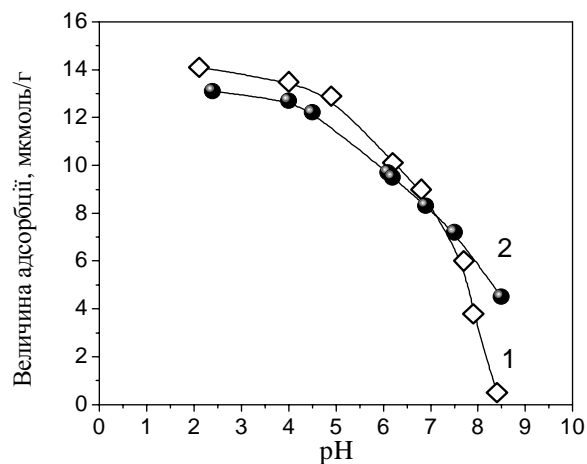
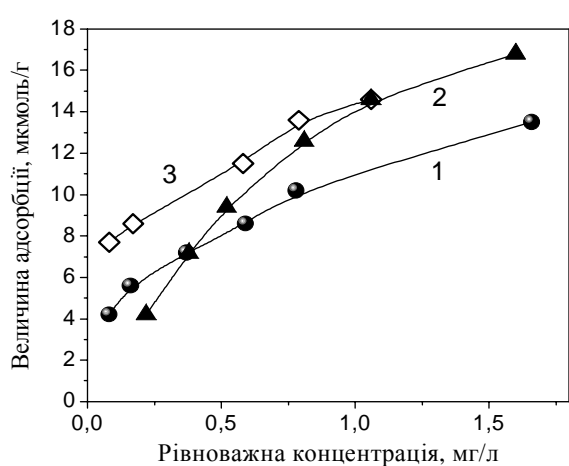
Квантово-хімічні розрахунки рівноважних геометричних параметрів та розподіл зарядів на атомах досліджуваних молекул проводили методами AM1, PM3 та MNDO (пакет прикладних програм HyperChem).

## Результати та їхнє обговорення

Адсорбція тетрацикліну та метацикліну (рис. 2) описується ізотермами Ленгмюра і в умовах досліджень не перевищувала 15 мкмоль/г, що становить ≈2% від концентрації вільних силанольних груп. Найбільша адсорбція тетрациклінів спостерігається в слабкокислому середовищі при рН<5 (рис. 3), коли тетрациклін і метациклін перебувають в цвіттер-іонній та протонованій формах. В цих умовах дисперсний кремнезем містить переважно недисоційовані силанольні групи і тому іонні зв'язки між тетрациклінами та поверхнею кремнезему відсутні. Ймовірно, що взаємодія тетрациклінів з поверхнею дисперсного кремнезему здійснюється за рахунок утворення водневих зв'язків. При переході від водного до водно-спиртових розчинів, адсорбція тетрацикліну та метацикліну істотно зменшується і вже у 20%-ому спиртовому розчині досліджувані антибіотики практично не адсорбуються.

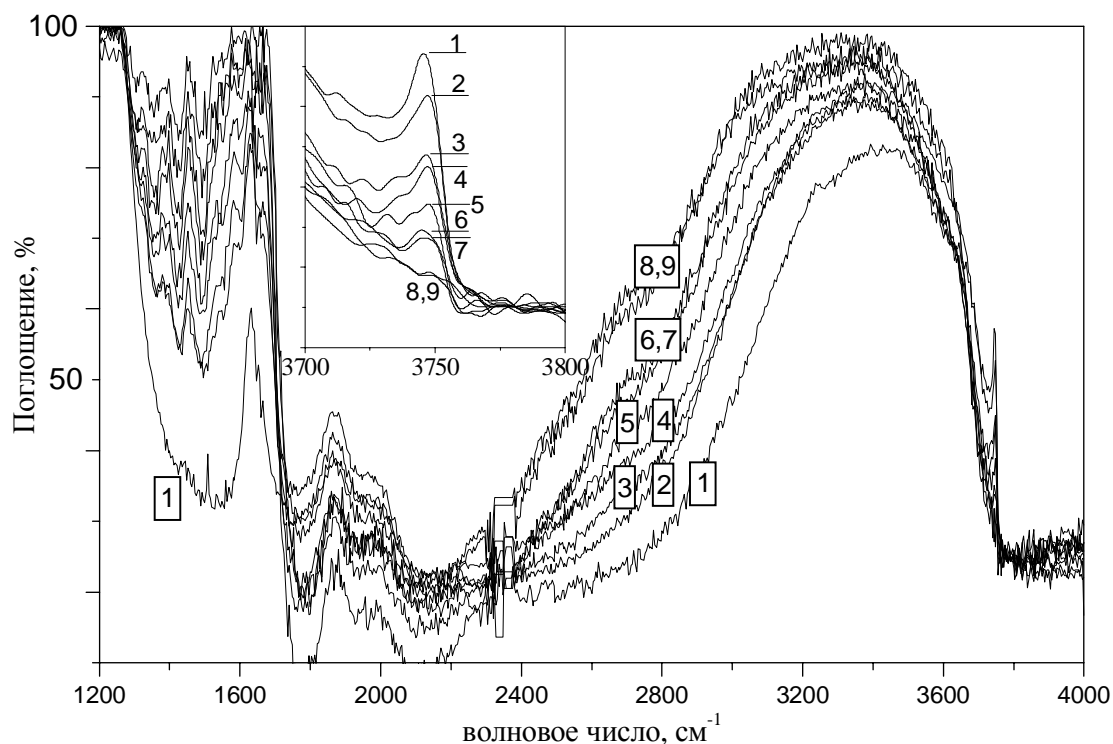
Як відомо, адсорбція з розчинів майже завжди характеризується конкуренцією між компонентами [4]. Тому справжній характер взаємодії тетрациклінів з поверхнею кремнезему можна виявити лише за відсутності розчинника.

На рис. 4 наведено ІЧ-спектри кремнеземів після їхнього контакту з водними розчинами тетрацикліну різної концентрації та наступного висушування суспензії, що при цьому утворювалась, при 60°C. З рисунка видно, що при збільшенні вмісту тетрацикліну зменшується інтенсивність смуги поглинання вільних силанольних груп (3750 см<sup>-1</sup>) і зростає поглинання з максимумом біля 3300 см<sup>-1</sup>. Це свідчить про те, що силанольні групи взаємодіють з молекулами тетрацикліну через утворення водневих зв'язків. Залежність між величиною адсорбції та ступенем збурення вільних силанольних груп має практично прямолінійний характер до вмісту тетрацикліну приблизно 0,45-0,50 ммоль/г. При більших концентраціях тетрацикліну на поверхні кремнезему величина збурення майже не змінюється (рис. 5).



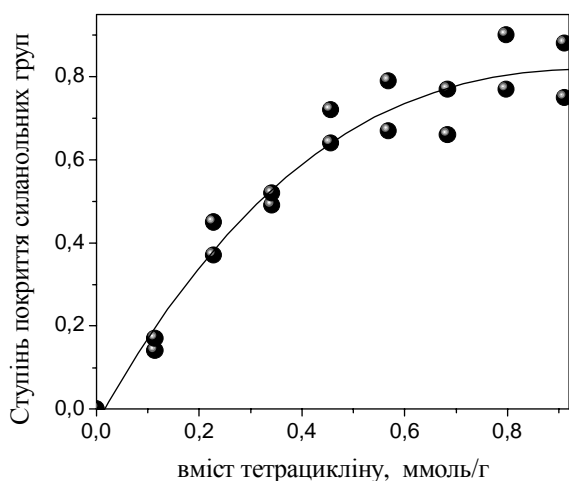
**Рис. 2.** Ізотерми адсорбції тетрацикліну (1) і метацикліну: адсорбційна (2) і десорбційна гілки (3).

**Рис. 3.** Залежність адсорбції тетрацикліну (1) і метацикліну (2) від рН.

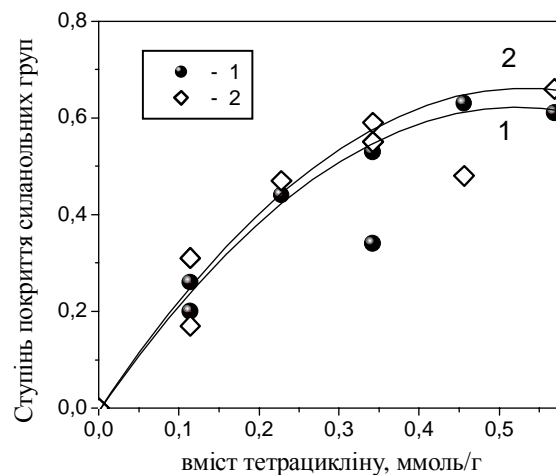


**Рис. 4.** ІЧ-спектри аеросилу після адсорбції із водного розчину тетрацикліну в кількостях 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 і 400 мг/г (1-9 відповідно).

Аналогічні залежності були відмічені і при іншому способі нанесення тетрациклінів на поверхню кремнезему (рис. 6). Для цього кремнезем і тетрациклін ретельно змішували за допомогою мікроподрібнювача, а потім витримували 10 год. в насичених парах води або етилового спирту. Після цього зразки кремнеземів прогрівали на відкритому повітрі при 60°C.

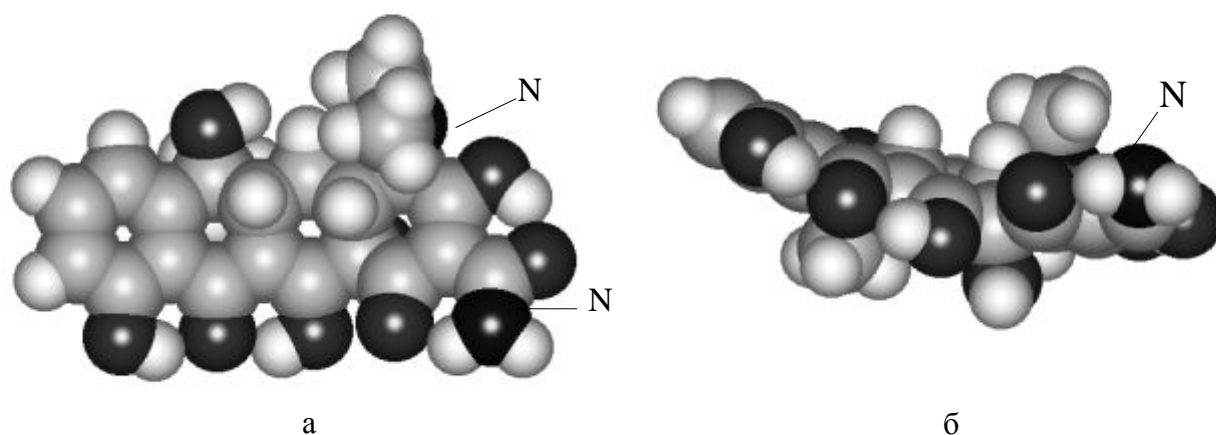


**Рис. 5.** Залежність ступеня покриття силанольних груп аеросилу після адсорбції тетрацикліну з водного розчину.



**Рис. 6.** Залежність ступеня покриття силанольних груп після змішування аеросилу з тетрацикліном і витримування в парах води (1) або етанолу (2).

Результати квантовохімічних розрахунків показали, що молекули обох тетрациклінів є практично плоскими (рис. 7) з посадочними площадками 1,26 нм<sup>2</sup>. 0,45 ммоль тетрациклінів при утворенні моношару займають 340 м<sup>2</sup> поверхні. Це означає, що на першому етапі молекули тетрациклінів рівномірно розміщуються на поверхні при співвідношенні адсорбована молекула-активний центр 1:1.



**Рис. 7.** Просторова будова молекули тетрацикліну: вигляд з боку площини (а) та ребра (б). Атоми вуглецю позначені сірим кольором, водню - світло-сірим, кисню – чорним (окрім відмічених атомів азоту).

Для з'ясування, яка саме група молекули тетрацикліну бере участь у взаємодії з поверхнею кремнезему, слід врахувати, що за протонаакцепторною здатністю функціональні групи розміщуються у ряду:  $-\text{NH}_2 > =\text{C}=\text{O} > -\text{OH}$  [5]. З просторової будови молекули видно, що контакт поверхневої силанольної групи з диметиламіногрупою малоймовірна зі стеричних причин. Група  $-\text{NH}_2$  в аміді, як відомо [6], практично цілком позбавлена електронодонорних властивостей, тому її участь у взаємодії з поверхнею також малоймовірна. З кисневмісних функціональних груп електронодонорні властивості найбільше виражені у карбонільній групі амідів [5, 6], тому ми вважаємо, що саме вона взаємодіє з силанольною групою поверхні.

## Висновки

З аналізу одержаних експериментальних даних і будови адсорбованих молекул можна зробити висновок про те, що основним механізмом взаємодії тетрациклінів з поверхнею високодисперсного кремнезему є утворення водневого зв'язку між карбонільним атомом кисню амідної групи адсорбату і недисоційованою силанольною групою адсорбента.

## Література

1. Кремнеземы в медицине и биологии: Сб. науч. трудов / Под ред. А.А. Чуйко. - Киев-Ставрополь, 1993. – 259 с.
2. Чуйко О.О., Пентюк О.О. Наукові принципи розробки лікарських препаратів: Матеріали наукової сесії Відділення хімії НАН України. – Харків: Основа, 1998. - С.35-51.
3. Застосування в методичній практиці лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему та механізм їх дії (Матер. наук. конф.) // Вісн. Вінницького. держ. мед. унів. – 1999. – Вип. 3(1). – С.193-258.
4. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. – М.: Химия, 1976. – 512 с.
5. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия. – М.: Мир, 1974. - 1132 с.
6. Райд К. Курс физической органической химии. – М.: Мир, 1972. - 576 с.