

УДК 544.72

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА С НЕКОТОРЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Н.Н. Власова

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины,
ул. Генерала Наумова, 17, 03164 Киев, Украина, e-mail: natalie.vlasova@gmail.com*

Изучена адсорбция ряда лекарственных препаратов различного терапевтического действия и химического строения на поверхности высокодисперсного кремнезема из водных растворов в зависимости от pH, ионной силы и концентрации сорбирующихся веществ. Полученные данные интерпретированы в рамках теории комплексообразования на поверхности. Количественные параметры адсорбции – константы равновесия адсорбционных процессов рассчитаны с использованием основной модели Штерна для описания строения двойного электрического слоя. Показано, что большинство изученных лекарственных препаратов сорбируются на поверхности кремнезема в виде катионов, которые взаимодействуют с нейтральными и ионизированными силанольными группами.

Введение

Аморфный непористый кремнезем обладает большой удельной поверхностью и, следовательно, высокими сорбционными характеристиками. Достаточная степень чистоты, стабильность при продолжительном хранении и практически полное отсутствие токсичности позволяют использовать его в медицине и сельском хозяйстве. Аморфный кремнезем разрешен для использования в качестве пищевой добавки, вспомогательного вещества для создания лекарственных форм, носителя для иммобилизации биологически активных веществ, применяемых в сельском хозяйстве. Перспективным направлением использования высокодисперсного кремнезема (ВДК) в современной фармакологии является его применение в качестве носителя лекарственных и дезинфицирующих препаратов [1, 2]. В благоприятных случаях иммобилизация может привести к улучшению физико-химических свойств, повышению стабильности, уменьшению токсичности, изменению биодоступности и кинетики высвобождения активного компонента [3]. Развитие работ в этом направлении требует детальных экспериментальных и теоретических исследований, посвященных взаимодействию ВДК с биомолекулами и лекарственными соединениями различных классов.

Нами были выполнены работы по изучению адсорбции на поверхности ВДК лекарственных соединений различного терапевтического действия, отличающихся по химическому строению. При этом предполагалось, что адсорбция лекарственных веществ (ЛВ) может быть одним из эффективных способов создания препаратов пролонгированного действия с контролируемым выделением активного компонента. Взаимодействие кремнезема с лекарственными веществами проанализировано на основе теории комплексообразования на поверхности для получения количественных характеристик адсорбционных равновесий. Объектами исследования были три сердечно-сосудистых препарата (анаприлин, верапамил, этмозин), анестетик лидокаин, алкалоид пилокарпин, противоопухолевый антибиотик доксорубин (адриамицин) и антибиотик тетрациклинового ряда доксоцилин в виде гидрохлоридов.

Экспериментальная часть

В работе использовали пирогенный непористый кремнезем А-300 (производства Калушского опытно-экспериментального завода) с удельной поверхностью 300 ± 30 м²/г и фармацевтические препараты в виде гидрохлоридов: анаприлин (1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанол), верапамил (5-[3,4-диметоксифенэтил)-метиламино]-2-(3,4-диметолксифенил)-2-изопропилаплеронитрил), этмозин (2-карбэтоксиамино-10-(3-морфолинопропионил)-фенотиазин), лидокаин (2-диэтиламино-2,6-диметилацетанилид), алкалоид пилокарпин, доксоциклин (6-дезоксид-5-окситетрациклин) и доксорубицин (адриамицин – торговое название фирмы «Фармиталия Карло Эрба»).

Адсорбцию лекарственных веществ изучали в статических условиях, при температуре 22–25°C. Смешивали исходные растворы ЛВ с суспензией кремнезема, так что концентрация кремнезема составляла 10 г/л. Выбор концентраций сорбирующихся веществ определялся их растворимостью и/или содержанием в используемых лекарственных формах. Все суспензии были приготовлены с добавлением хлорида натрия для создания постоянной ионной силы. Для изучения зависимости адсорбции от рН использовали растворы с постоянной концентрацией ЛВ, необходимые значения рН (иономер ЭВ-74) устанавливали добавлением растворов HCl или NaOH (Titrisol, Merck). Для получения изотерм адсорбции использовали растворы лекарственных препаратов с переменными концентрациями при постоянном значении рН.

После выдерживания суспензий в течение 30–60 мин (предварительно было определено, что этого времени достаточно для установления адсорбционного равновесия) твердую фазу отделяли центрифугированием (8000 об/мин, 15–20 мин), и в равновесных растворах определяли концентрации лекарственных веществ по их поглощению в УФ и/или видимой области (спектрофотометр Спекорд М-40). Предварительно были исследованы спектры поглощения каждого препарата в зависимости от рН и концентрации. Величины адсорбции определяли по разности исходной и равновесной концентраций и выражали в процентах или в мкмоль/г.

Количественные параметры адсорбции (константы равновесия адсорбционных реакций) были рассчитаны в рамках теории комплексообразования на поверхности с использованием основной модели Штерна [4] и программы GRFIT [5]. Константы диссоциации силанольных групп и параметры двойного электрического слоя были определены ранее [6]. Подбор констант равновесия реакций комплексообразования с использованием программы GRFIT выполняется таким образом, чтобы рассчитанные адсорбционные кривые как можно лучше совпадали с полученными экспериментально кривыми зависимости адсорбции. На рисунках, отражающих зависимость величин адсорбции ЛВ от рН, ионной силы или концентрации, наряду с экспериментальными значениями (символы) представлены рассчитанные адсорбционные кривые (сплошные линии).

Результаты и их обсуждение

Сердечно-сосудистые препараты. Все три исследованных препарата широко применяются при лечении ишемической болезни сердца, нарушениях сердечного ритма и некоторых видах гипертонии [7]. Известны патенты по созданию пролонгированных форм верапамила [8, 9]. Все препараты – соли азотистых оснований, которые существенно отличаются по химической структуре. В водных растворах они присутствуют преимущественно в виде катионов: константы протонирования соответствующих оснований ($\lg K_a$) составляют для анаприлина 9,5; верапамила 9,0 и для этмозина 6,4 [10]. В виде гидрохлоридов (т.е. солей) они хорошо растворимы в воде, при повышении рН растворов увеличиваются концентрации соответствующих оснований, растворимость которых значительно меньше. Спектрофотометрическое определение концентрации этих препаратов основано на поглощении в УФ диапазоне.

Спектры поглощения исследованных веществ характеризуются такими параметрами: верапамил – $\lambda_{\max} = 278$ нм, $\varepsilon = 5800$ л/(моль·см); анаприлин – $\lambda_{\max} = 289$ нм, $\varepsilon = 5500$ л/(моль·см); этмозин – $\lambda_{\max} = 268$ нм, $\varepsilon = 17800$ л/(моль·см). Предварительно было установлено, что положение полос и их интенсивность практически не зависят от рН раствора.

На рис.1 представлены результаты изучения адсорбции сердечно-сосудистых препаратов из водных растворов в зависимости от рН. В интервале рН 2–5 величины адсорбции изменяются незначительно, однако они быстро возрастают при повышении рН.

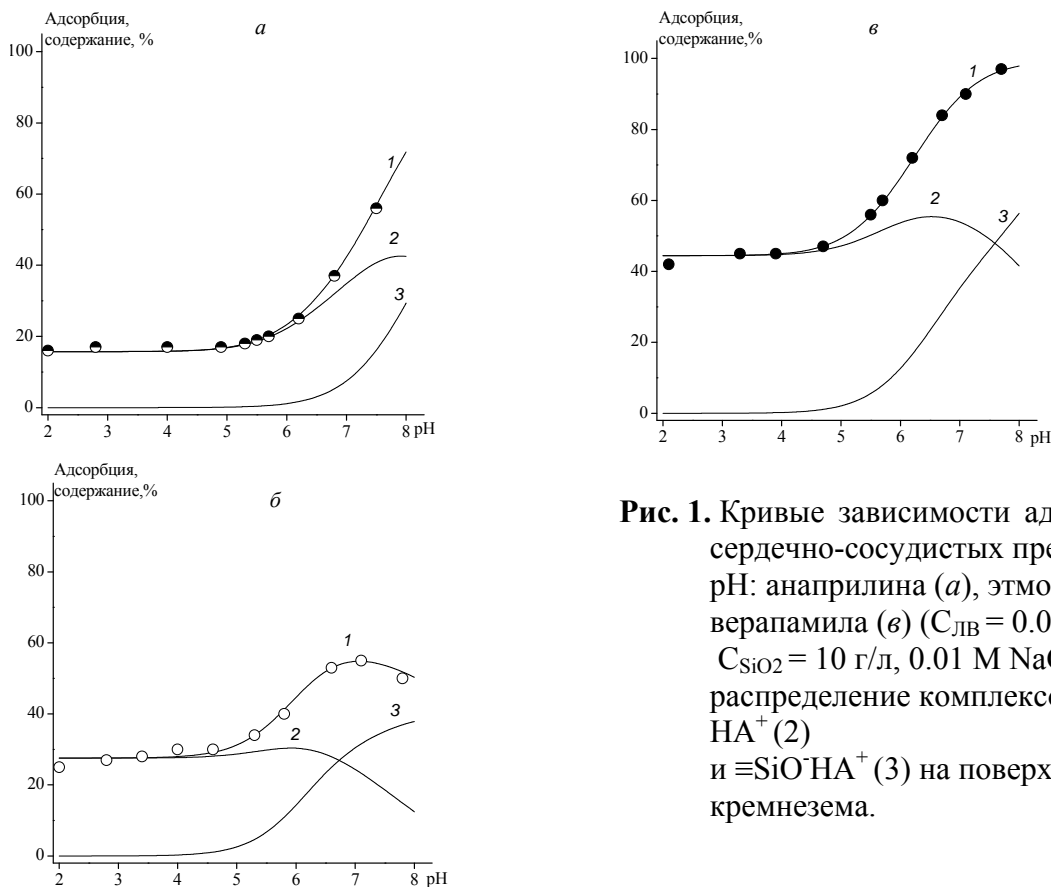
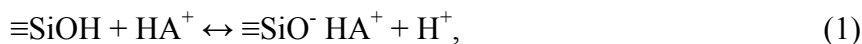


Рис. 1. Кривые зависимости адсорбции (1) сердечно-сосудистых препаратов от рН: анаприлина (а), этмозина (б) и верапамила (в) ($C_{\text{ЛВ}} = 0.001$ моль/л, $C_{\text{SiO}_2} = 10$ г/л, 0.01 М NaCl); распределение комплексов $\equiv\text{SiOH}\cdots\text{HA}^+$ (2) и $\equiv\text{SiO}^-\text{HA}^+$ (3) на поверхности кремнезема.

Это, вероятнее всего, связано с появлением на поверхности кремнезема отрицательно заряженных центров в результате диссоциации силанольных групп. Логично было предположить образование адсорбционных комплексов за счет электростатических взаимодействий между катионами ЛВ и ионизированными силанольными группами:



где HA^+ – катионная форма лекарственных препаратов. Однако и в кислой области рН наблюдается значительная адсорбция изучаемых веществ, что может быть объяснено образованием поверхностных комплексов с участием катионов и недиссоциированных силанольных групп за счет водородных связей и/или гидрофобных взаимодействий:



На рис.1 наряду с рассчитанными адсорбционными кривыми приведены диаграммы распределения поверхностных комплексов, образованных катионами лекарственных веществ. Видно, что комплексы с ионизированными силанольными

группами образуются на поверхности при $pH > 5$, а комплексы с нейтральными группами преобладают практически во всем интервале pH . Комплексы, образованные за счет электростатических взаимодействий и водородных связей, рассматриваются в теории комплексообразования на поверхности как внешнесферные. Взаимодействие в таких комплексах осуществляется без формирования ковалентных связей между атомами твердого тела и сорбата, как это происходит в случае образования внутрисферных комплексов. Для внешнесферных комплексов с электростатическими связями характерна конкуренция за центры связывания с катионами фонового электролита, поэтому повышение ионной силы приводит к уменьшению величин адсорбции в той области pH , где преобладают ионные взаимодействия между компонентами поверхностного комплекса. В области pH , где преимущественно образуются комплексы, сформированные за счет водородных или гидрофобных связей, зависимость от ионной силы имеет противоположный характер: при повышении ионной силы увеличивается доля адсорбированного вещества.

В табл. 1 приведены рассчитанные константы устойчивости комплексов катионов изученных ЛВ: самые устойчивые комплексы образует верапамил, наименее стойкие – анаприлин. Возможно, это определяется химической структурой этих препаратов. Кроме того, понижение диэлектрической проницаемости воды вблизи поверхности кремнезема [11] в наибольшей степени способствует адсорбции гидрофобных молекул верапамила.

Таблица 1. Константы равновесия адсорбционных реакций сердечнососудистых препаратов ($\lg K \pm 0.05$)

Реакция на поверхности	Анаприлин	Этмозин	Верапамил
$\equiv SiOH + HA^+ \leftrightarrow \equiv SiOH \cdots HA^+$	1.95	2.51	3.14
$\equiv SiOH + HA^+ \leftrightarrow \equiv SiO^- HA^+ + H^+$	-5.50	-4.08	-4.03
$\equiv SiO^- + HA^+ \leftrightarrow \equiv SiO^- HA^+$	2.04	2.46	2.51

Рассчитанные константы устойчивости поверхностных комплексов были использованы для моделирования изотерм адсорбции анаприлина и верапамила из растворов при pH 6.5. Получить изотерму адсорбции этмозина не удастся вследствие его низкой растворимости при данном значении pH . На рис.2 представлены изотермы адсорбции изученных препаратов.

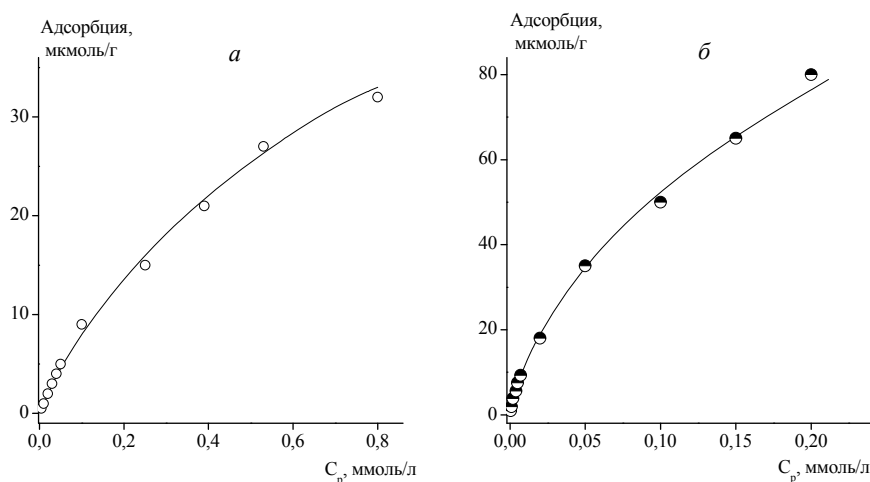
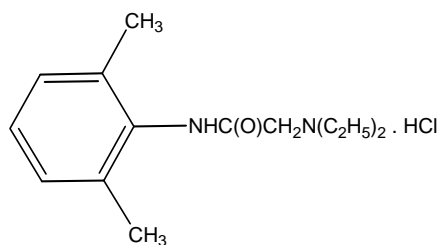


Рис. 2. Изотермы адсорбции анаприлина (а) и верапамила (б) из водных растворов при pH 6,5 ($C_{SiO_2} = 10$ г/л; $C_{ЛВ} = 1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; 0,01 М NaCl).

Видно, что рассчитанные в предположении образования двух комплексов адсорбционные кривые (сплошные линии) практически совпадают с экспериментальными значениями адсорбции (символы).

Лидокаин – эффективное местноанестезирующее средство [7]. Лидокаин в отличие от новокаина не подвергается гидролизу, поэтому в организме он медленнее метаболизируется и действует более сильно и продолжительно.



Лидокаина гидрохлорид

На рис. 3 приведены результаты изучения адсорбции лидокаина на поверхности кремнезема из водных растворов в зависимости от ионной силы и pH. Как видно из рисунка, величины адсорбции увеличиваются при повышении pH. Кривые зависимости адсорбции от pH проходят через максимум, положение которого по шкале pH примерно соответствует константе диссоциации

протопа от атома азота диэтиламинной группировки ($pK_a = 7,9$). В области pH 2–5 величины адсорбции лидокаина в меньшей степени зависят от концентрации фонового электролита, что позволяет предположить взаимодействие катиона лидокаина с недиссоциированными силанольными группами. При повышении pH > 5–6 влияние ионной силы проявляется более отчетливо как уменьшение величины адсорбции при возрастании концентрации фонового электролита. По-видимому, катионы лидокаина конкурируют с ионами натрия за одни и те же функциональные группы поверхности, т.е. диссоциированные силанольные группы. Катионы лидокаина располагаются в том же адсорбционном слое, что и катионы фонового электролита, т.е. образуют внешнесферные поверхностные комплексы.

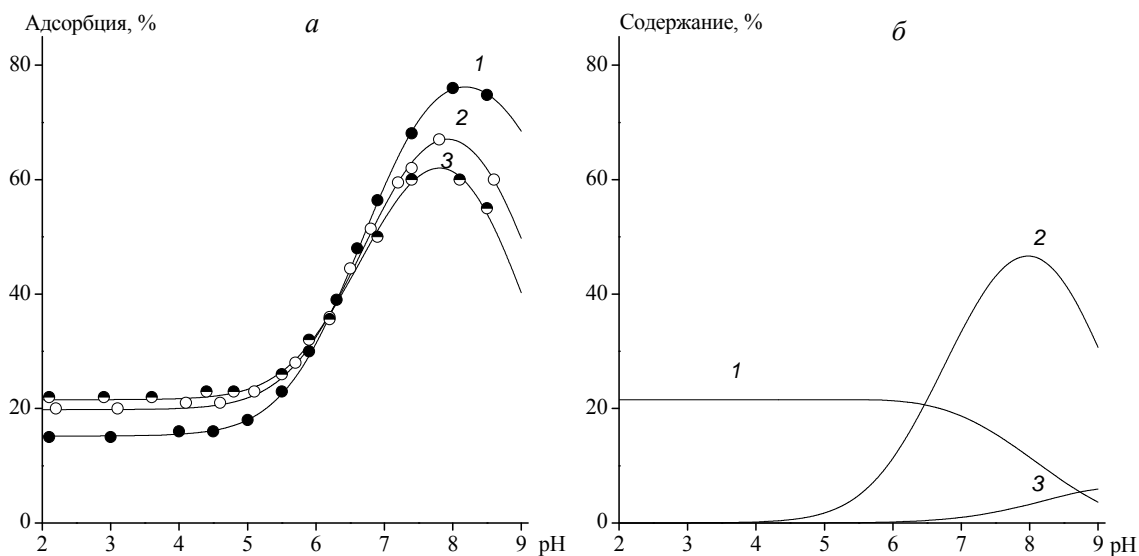
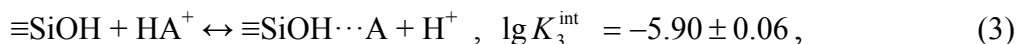


Рис. 3. а: Адсорбция лидокаина ($C_{\text{ЛВ}} = 0,0001$ моль/л; $C_{\text{SiO}_2} = 10$ г/л) на поверхности высокодисперсного кремнезема из водных растворов NaCl: 0,01 (1), 0,05 (2) и 0,1 М (3). б: Диаграмма распределения комплексов лидокаина на поверхности кремнезема: $\equiv\text{SiOH}\cdots\text{HA}^+$ (1), $\equiv\text{SiO}^-\text{HA}^+$ (2) и $\equiv\text{SiOH}\cdots\text{A}$ (3).

Адсорбционные кривые были использованы для расчета констант равновесий реакций, протекающим в соответствии с уравнениями (1) и (2): $\lg K_1^{\text{int}} = 1,92 \pm 0,06$ и

$\lg K_2^{\text{int}} = -4.30 \pm 0.05$. Однако оказалось, что для лучшего описания адсорбционной кривой необходимо учесть образование еще одного комплекса:



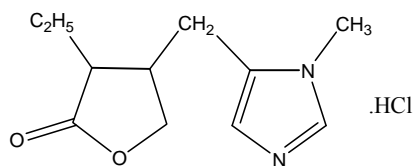
в котором молекулярная форма лидокаина связана с нейтральными силанольными группами.

Поверхностные комплексы, образованные в соответствии с реакциями (1) и (3), формируются, по-видимому, за счет водородных связей, в то время как основной вклад в образование комплексов по реакции (2) дает электростатическое взаимодействие. Оба типа этих комплексов являются внешнесферными, поэтому для комплексов второго типа характерна конкуренция с ионами натрия.

Учет константы диссоциации силанольных групп для уравнения (2) приводит к константе устойчивости комплекса, образованного катионом лидокаина и диссоциированной силанольной группой, которая составляет $\lg K_{2S}^{\text{int}} = 3.20 \pm 0.05$. Расчет константы устойчивости комплекса, образованного по реакции (3), выполняется с учетом константы диссоциации протона от катиона лидокаина. Эта величина составляет $\lg K_{3S}^{\text{int}} = 2.00 \pm 0.06$. Сравнение констант устойчивости комплексов с нейтральными и диссоциированными силанольными группами показывает, что комплексы, образованные за счет электростатических взаимодействий значительно прочнее. На рис.3б представлена диаграмма распределения поверхностных комплексов в зависимости от pH.

Методом температурно-программированной десорбционной масс-спектрометрии были исследованы образцы лидокаина, сорбированного на поверхности кремнезема из растворов с разными значениями pH [12]. Было подтверждено образование поверхностных комплексов лидокаина, отличающихся по строению и подвергающихся вследствие этого различным процессам термической деструкции.

Пилокарпин – алкалоид растительного происхождения, оказывает возбуждающее влияние на периферические холинреактивные системы, вызывающие среди прочих симптомов резкое сужение зрачка с одновременным уменьшением внутриглазного давления [7]. В виде глазных капель пилокарпин широко применяется в офтальмологии как средство предотвращения и замедления развития глаукомы. Для продления времени действия пилокарпина его растворы готовят с добавлением метил- и карбоксиметилцеллюлозы.



Пилокарпина гидрохлорид

В медицинской практике применяют пилокарпина гидрохлорид, в такой форме протонирован атом азота имидазольного кольца. Константа диссоциации гидрохлорида пилокарпина, определенная нами методом потенциометрического титрования, составляет $pK_a = 7.1$ и хорошо согласуется с данными о константе диссоциации N-метилзамещенного имидазола.

В спектре поглощения пилокарпина наблюдается полоса при 215 нм (коэффициент молярного поглощения, $\varepsilon = 6000$ л/(моль·см)), положение которой и интенсивность практически не зависят от pH в интервале 2–8. Определение концентрации растворов пилокарпина проводили по этой полосе поглощения.

Зависимость адсорбции пилокарпина от рН приведена на рис.4. При повышении рН величины адсорбции существенно возрастают, как и для других лекарственных веществ, которые присутствуют в растворе преимущественно в виде катионов.

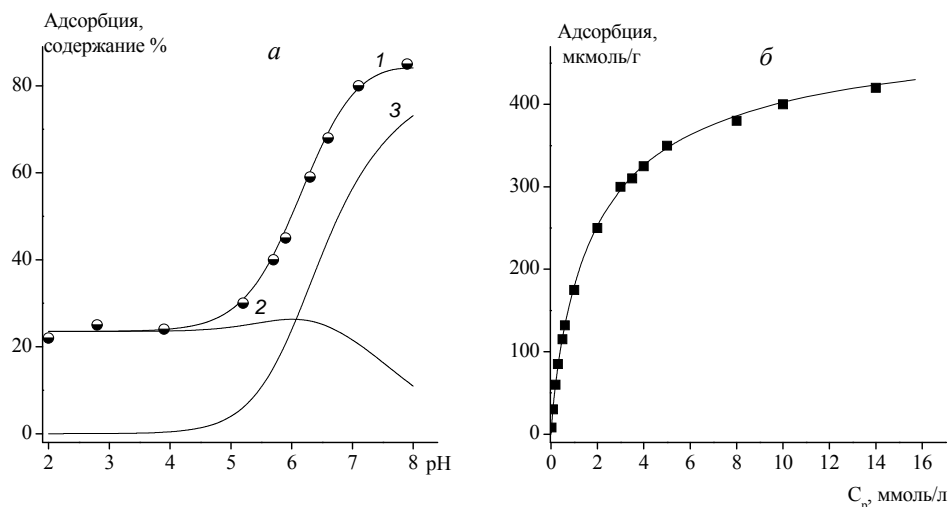
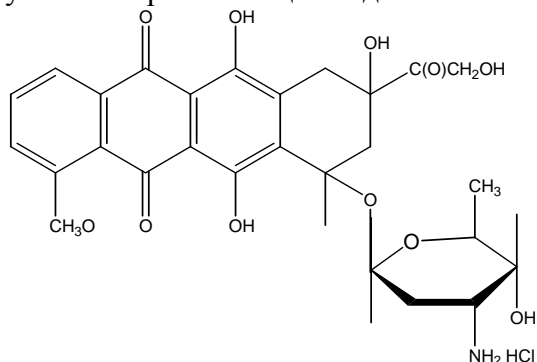


Рис. 4. а: Зависимость адсорбции пилокарпина (1) от рН: $C_{ЛВ} = 0,001M$; $0,01M$ NaCl; диаграмма распределения комплексов на поверхности кремнезема: $\equiv SiOH \cdots HA^+$ (2) и $\equiv SiO^- HA^+$ (3). б: Изотерма адсорбции пилокарпина из водных растворов при рН 6,8; $C_{SiO_2} = 10$ г/л, $C_{ЛВ} = 1 \cdot 10^{-4} - 2 \cdot 10^{-2}$ моль/л; $0,01 M$ NaCl.

Полученные данные были использованы для расчета констант равновесия реакций комплексообразования по уравнениям (1) и (2): $\lg K_1^{int} = 2.34 \pm 0.05$ для комплекса $\equiv SiOH \cdots HA^+$. Константа равновесия реакции образования комплекса по уравнению (2) $\lg K_2^{int} = -3.92 \pm 0.05$ может быть пересчитана в константу устойчивости комплекса $\equiv SiO^- HA^+$, которая составляет $\lg K_{2S}^{int} = 3.62 \pm 0.05$. На рис.4 представлена диаграмма распределения комплексов пилокарпина, которые образуются при адсорбции на поверхности кремнезема, в зависимости от рН. Изотерма адсорбции пилокарпина при рН 6,8 удовлетворительно рассчитывается в предположении образования двух поверхностных комплексов.

Доксорубицин (адриамицин) – противоопухолевый антрациклиновый антибиотик, успешно применяющийся для лечения некоторых видов онкологических заболеваний [7].



Доксорубицина гидрохлорид

Обычно доксорубицин вводится внутривенно или внутримышечно. Предложен способ изготовления микрокапсул доксорубицина для перорального введения, обладающих пролонгированным действием [13]. При внутримышечном способе введения препарата возникает необходимость очистки промывных вод от доксорубицина, поскольку он является цито-токсичным и канцерогенным. Изучение процессов адсорбции на поверхности кремнезема перспективно для извлечения препарата из промывных вод.

В настоящее время интенсивно разрабатываются способы получения систем адресной доставки лекарственных веществ, в том числе и противоопухолевых препаратов, на основе наноразмерных мезопористых кремнезёмов [14–16], которые обладают набором уникальных свойств. Взаимодействия противоопухолевого антибиотика с такими носителями можно успешно моделировать процессами адсорбции на поверхности высокодисперсного кремнезёма.

Доксорубин является производным 1,4-диоксиантрахинона (хинизарина), содержащего в качестве одного из заместителей аминокислот. В водных растворах до pH 7–8 доксорубин присутствует в виде катионов, образованных за счёт протонирования аминогруппы сахарного остатка: $pK_{a1} = 7,75$. При дальнейшем повышении pH происходит отщепление протона гидроксильной группы хинизаринового кольца ($pK_{a2} = 8,22$ [17]), нейтральная молекула при этом превращается в анион, что приводит к существенному изменению спектра поглощения. Спектры поглощения доксорубина были подробно изучены и использованы для определения его концентрации в растворе до и после адсорбции.

На рис. 5 представлены результаты изучения адсорбции доксорубина из водного раствора в зависимости от pH.

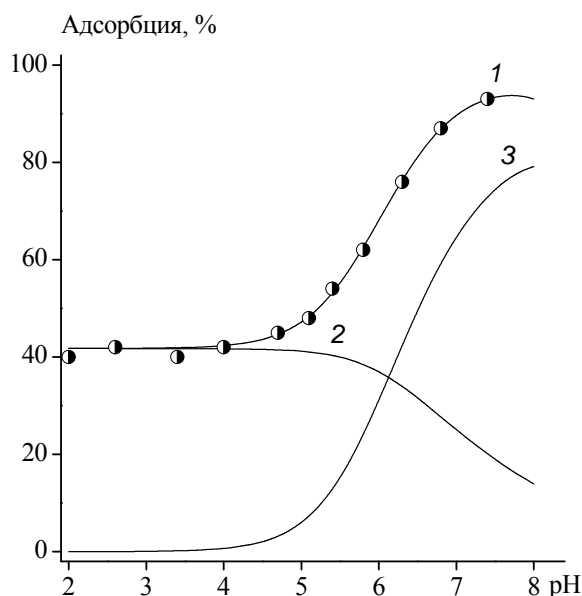


Рис. 5. Зависимость адсорбции доксорубина от pH (1): $C_{\text{ЛВ}} = 0,0001$ моль/л; $C_{\text{SiO}_2} = 10$ г/л, 0,01 М NaCl; распределение комплексов $\equiv\text{SiOH}\cdots\text{HA}^+$ (2) и $\equiv\text{SiO}^-$ HA^+ (3) на поверхности кремнезёма.

Адсорбционные данные были интерпретированы и количественно обработаны в предположении образования двух поверхностных комплексов в соответствии с уравнениями (1) и (2). Были рассчитаны константы равновесия реакций, протекающих на поверхности и распределение комплексов в зависимости от pH. Устойчивость комплекса $\equiv\text{SiO}^-\text{HA}^+$, образованного за счёт электростатических взаимодействий, характеризуется константой $\lg K_{15}^{\text{int}} = 4,15 \pm 0,05$. «Гидрофобное выталкивание» [18] и образование водородных связей определяют устойчивость комплекса $\equiv\text{SiOH}\cdots\text{HA}^+$: $\lg K_{25}^{\text{int}} = 2,25 \pm 0,05$.

Учет двух реакций комплексообразования на поверхности позволяет адекватно описать изотерму адсорбции лекарственного препарата.

Доксоциклин – один из антибиотиков тетрациклинового ряда, полученный полусинтетическим путем. Как и все природные тетрациклины, он обладает высокой антимикробной активностью и широким спектром действия, применяется для лечения

различных инфекционных заболеваний, в том числе и вызванных пенициллино- и стрептомициноустойчивыми микроорганизмами [7].



В спектре поглощения доксоциклина наблюдаются 2 полосы: около 273 и 346 нм. Их положение и интенсивность зависят от pH. Методом спектро-фотометрического титрования были определены константы диссоциации доксоциклина ($pK_{a1} = 3,4$ и $pK_{a2} = 7,7$). По аналогии с константами диссоциации, известными для других тетрациклиновых антибиотиков [19], было сделано отнесение полученных констант: первая константа определяет отщепление протона от гидроксильной группы в *o*-положении по отношению к диметиламиногруппе, а вторая характеризует отщепление протона от протонированной диметиламиногруппы. Таким образом, в растворе в зависимости от pH присутствуют катион H_2A^+ , нейтральная цвиттер-ионная частица HA^\pm и анион A^- (рис. 6а).

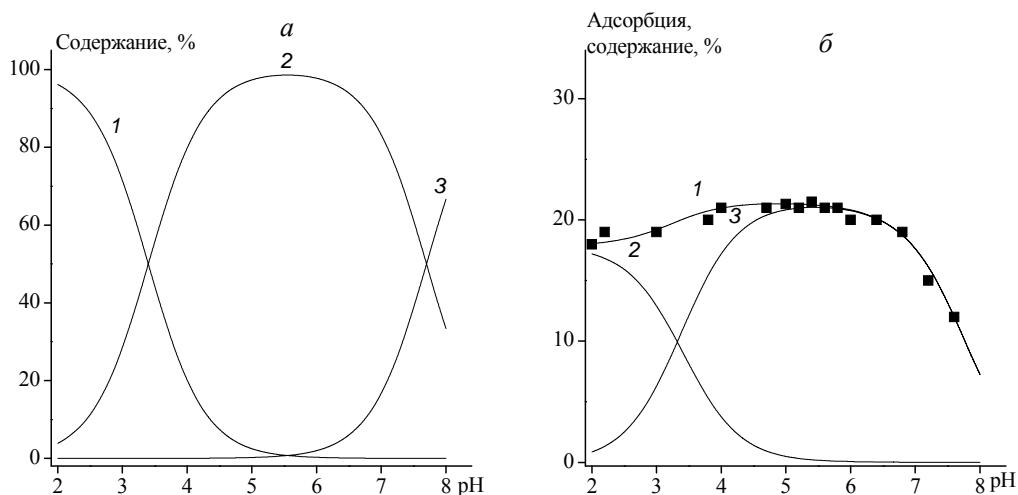


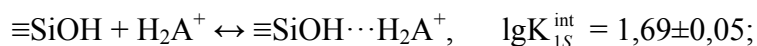
Рис.6. а: Диаграмма распределения различных форм доксоциклина в растворе:

H_2A^+ (1), HA^\pm (2) и A^- (3);

б: pH-зависимость адсорбции доксоциклина (1) ($C_{ЛВ} = 0,0001$ моль/л; $C_{SiO_2} = 10$ г/л, 0,01 М NaCl) и распределение комплексов $\equiv SiOH \cdots H_2A^+$ (2) и $\equiv SiOH \cdots HA^\pm$ (3) на поверхности кремнезема.

На рис.6 представлена зависимость адсорбции доксоциклина от pH: во всем изученном интервале pH величины адсорбции незначительны и мало изменяются при повышении pH. Можно было бы предположить по аналогии с другими лекарственными веществами взаимодействие катионной формы доксоциклина с диссоциированными силанольными группами. Однако катионная форма преобладает в растворе в кислой области, а силанольные группы кремнезема при этом остаются нейтральными. При повышении pH увеличивается доля цвиттер-ионной формы доксоциклина, при этом доля диссоциированных силанольных групп невелика. Кроме того, исследования адсорбции аминокислот показали, что их цвиттер-ионные формы практически не

сорбируются на поверхности кремнезема из водных растворов [20]. По-видимому, отрицательно и положительно заряженные группы цвиттер-ионной формы аминокислот и доксициклина находятся настолько близко друг к другу, что их притяжение и отталкивание диссоциированной силанольной группой поверхности кремнезема равновероятны. Одновременно с накоплением ионизированных групп на поверхности кремнезема в растворе доксициклина повышается концентрация аниона. Отталкиванием одноименно заряженных частиц, вероятно, и можно объяснить понижение адсорбции доксициклина при $pH > 7$. Было предположено, что доксициклин сорбируется в виде комплексов катионной и цвиттер-ионной форм, которые связаны с поверхностью кремнезема водородными связями:



Константы устойчивости комплексов обеих форм примерно одинаковы и существенно меньше, чем комплексов, образованных другими лекарственными соединениями за счет электростатических взаимодействий. Этим и объясняются незначительные величины адсорбции доксициклина во всем исследованном интервале pH .

Данные по десорбции доксициклина с поверхности кремнезема в воду и в физиологический раствор (0.14 M NaCl) подтверждают предположение о том, что основной вклад в адсорбционные взаимодействия вносят не ионные, а водородные связи [21]. Количество десорбирующегося за единицу времени антибиотика в воду и в физиологический раствор практически одинаково, в то время как при ионообменной десорбции в раствор хлорида натрия переходит большее количество адсорбата, чем в воду.

В целом, исследование десорбции лекарственных веществ с поверхности кремнезема показало, что адсорбционное закрепление приводит к замедленному выделению их в раствор. Скорость высвобождения большинства изученных лекарственных веществ, за исключением доксициклина, увеличивается при повышении ионной силы до физиологических значений (0,14 M NaCl). Для изучения динамики транспорта лекарственных веществ через мембрану было выполнено моделирование этого процесса методом равновесного диализа. Результаты этого исследования показали, что адсорбция на поверхности кремнезема лекарственных веществ приводит к существенному замедлению их высвобождения по сравнению со смесью препаратов с кремнеземом и индивидуальными препаратами.

Выводы

Все исследованные лекарственные вещества сорбируются на поверхности кремнезема из водных растворов преимущественно в виде катионов, которые образуют поверхностные комплексы с нейтральными и ионизированными силанольными группами.

Состав адсорбционного слоя во многом определяется наличием различно протонированных форм лекарственных веществ в растворе и их природой.

Поверхностные комплексы, образованные за счет электростатических взаимодействий, прочнее, чем комплексы, в которых компоненты связаны водородными или гидрофобными силами.

Закрепление лекарственных веществ на поверхности кремнезема приводит к замедлению их выделения в раствор.

Литература

1. Unger K., Rupprecht H., Valentin B., Kircher W. The use of porous and modified silicas as drug delivery and stabilizing agents // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1983. – V. 9, №1–2. – P. 69–91.
2. Daniels R., Kerstiens B., Tischinger-Wagner H., Rupprecht H. The stability of drug adsorbates on silica // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1986. – V. 12, №11–13. – P. 2127–2156.
3. Нанотехнологии в медицине и фармации / Под ред. А.Ф. Пиминова. Т.1. – Харьков: Факт, 2014. – 672 с.
4. Westall J.C., Hohl H., A comparison of electrostatic models for the oxide/ solution interface // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 1980. – V. 12. – P. 265–294.
5. Ludwig Chr. GRFIT, a Program for Solving Speciation Problems, Evaluation of Equilibrium Constants, Concentrations, and Other Physical Parameters. Internal Report of University of Bern, 1992.
6. Власова Н.Н. Сравнение моделей комплексообразования на поверхности для количественного описания кислотных свойств высокодисперсного кремнезема // *Химия, физика и технология поверхности*. – 2008. – Вып.14. – С. 6–15.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. – Харьков: Торгсин, 1997. – 1150 с.
8. Pat. 4461759A USA. Constant release rate solid oral dosage formulations of verapamil / Dunn J.M. – Publ. 24.07.1984.
9. Pat. 5169636A USA. Controlled release verapamil tablets / Baichwal A.R., Staniforth J.N. – Publ. 08.12.1992.
10. The Merck Index: Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. M.Windholz (Ed.) Rahmay, New Jersey: Merck and Co. Inc., 1983. – 2067 p.
11. Brown G.E., Henrich V.E., Casey W.H. et al. Metal oxide surfaces and their interactions with aqueous solutions and microbial organisms // *Chem. Rev.* – 1999. – V.99, №1. – P.77–174.
12. Дудік О.О. Адсорбція та хімічні перетворення алифатичних амінів різної будови на поверхні пірогенних оксидів: Автореф. дис.... канд. хім. наук: 01.04.18 / Інститут хімії поверхні ім.О.О.Чуйка. – Київ, 2014. – 24 с.
13. Pat. 4963364 USA. Microencapsulated antitumor agent / Fox S.W., Veltri R.W. – Publ. 16.10.1990.
14. Baeza A., Colilla M., Vallet-Regi M. Advances in mesoporous silicananoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery // *Expert Opin. Drug Del.* – 2015. – V.12. – P. 319–337.
15. Roik N.V., Belyakova L.A., Dziazko M.O. Adsorption of antitumor antibiotic doxorubicin on MCM-41-type silica surface // *Ads. Sci. Technol.* – 2016. – V.20. doi: 10.1177/0263617416669504.
16. Zhang O., Zhao H., Li D., Liu L., Du S. A surface-grafted ligand functionalization strategy for coordinate binding of doxorubicin at surface of PEGylated mesoporous silicananoparticles: Toward pH-responsive drug delivery // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2017. – V. 149. P. 138–145.
17. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. – Москва: Мир, 1991. – 544 с.
18. Schindler P.W., Stumm W. The Surface Chemistry of Oxides, Hydroxides, and Oxide Minerals. In *Aquatic Surface Chemistry*. W. Stumm (Ed.), New York: Wiley. – 1987. – P. 83 – 110.
19. Шемякин М.М. Химия антибиотиков.– Москва: Изд-во АН СССР, 1961. –1551 с.

20. Власова Н.Н., Головкова Л.П. Адсорбция аминокислот на поверхности высокодисперсного кремнезема // Коллоид. журнал. – 2004. – Т.66, № 6. – С.657–662.
21. Zachara J.M., Ainsworth C.C., Cowan C.E. et al. Sorption of aminonaphthalene and quinoline on amorphous silica // Environ. Sci. Technol. – 1990. – V.24, №1. – P. 118–126.

ВЗАЄМОДІЯ ВИСОКОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ З ДЕЯКИМИ ЛІКАРСЬКИМИ РЕЧОВИНАМИ

Н.М. Власова

*Інститут хімії поверхні ім. О.О.Чуйка Національної академії наук України
Вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, e-mail: natalie.vlasova@gmail.com*

Досліджено адсорбцію деяких лікарських препаратів різної терапевтичної дії та хімічної будови на поверхні высокодисперсного кремнезему з водних розчинів в залежності від рН, іонної сили та концентрації речовин, що сорбуються. Одержані дані інтерпретовані в рамках теорії комплексоутворення на поверхні. Кількісні параметри адсорбції – константи рівноваги адсорбційних процесів розраховані з використанням основної моделі Штерна для опису подвійного електричного шару. Показано, що більшість досліджених лікарських сполук сорбуються на поверхні кремнезему у вигляді катіонів, які взаємодіють з нейтральними та іонізованими силанольними групами.

INTERACTION OF FUMED SILICA WITH SOME DRUGS

N.N. Vlasova

*Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str. Kyiv, 03164, Ukraine, e-mail: natalie.vlasova@gmail.com*

Adsorption of some drugs with different therapeutic action and chemical structure on the fumed silica surface as a function of pH/ ionic strength and concentrations was investigated. Obtained experimental data were interpreted on a basis of surface complexation theory. Quantitative adsorption parameters, equilibrium constants of adsorption reaction, were calculated with basic Stern model for description of double electric layer. Most of studied drugs are adsorbed on silica surface as cations which interact with neutral and dissociated silanol groups.