

ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДСОРБЦИИ ПРИРОДНЫХ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА

В.К. Погорелый

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова 17, 03164, Киев-164*

Проанализированы и обобщены результаты комплексных физико-химических исследований взаимодействия природных биоактивных молекул флавоноидов, полифенолов и оксикарбоновых кислот с поверхностью нанодисперсного кремнезема. Установлены общие закономерности зависимости адсорбции от природы растворителя, адсорбата и структуры поверхности. Предложены механизмы адсорбции биомолекул и их термического разложения на поверхности кремнезема. Обсуждены кинетические схемы реакции и фармакодинамики лекарственных фитокомпозиций на основе энтеросорбента Силикса.

Введение

Последняя четверть XX столетия ознаменовалась возникновением, развитием и впечатляющими успехами нового направления современной химической науки – медицинской химии, которая включает разработку и интерпретацию механизмов действия биологически активных веществ (БАВ) на молекулярном уровне. Фундаментальные исследования в этой области концентрируются на изучении связей между химической структурой, реакционной способностью БАВ и их физиологической активностью с целью создания научных основ производства новых эффективных лекарственных препаратов и лечебных технологий.

Одним из ведущих направлений в этой области является медицинская химия поверхности наноразмерных ультрадисперсных оксидов, решающая проблемы создания новых путей биодизайна модифицированной поверхности и установление влияния структуры и свойств адсорбционных комплексов на механизмы биологической активности поверхности и адсорбатов.

Поэтому, собственно, медицинская химия поверхности оказалась в центре внимания ученых различного профиля – химиков, физиков, биологов, фармакологов и медиков. На поверхности вещества атомы находятся в особом состоянии, они обладают определенным количеством ненасыщенных связей и поэтому характеризуются повышенной реакционной способностью по сравнению с атомами в объеме. Отсюда ясно, почему наноразмерные частицы, обладающие значительным количеством атомов на поверхности, отличаются необычными химическими свойствами. Поверхность – это та часть любого объекта, в том числе и биологического, с которой начинаются и где в основном сосредоточены процессы взаимодействия с окружающей средой. Именно поэтому свойствам поверхности современная наука уделяет повышенное внимание.

В Институте химии поверхности имени А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины (г. Киев) в результате комплексных физико-химических и биомедицинских исследований разработан и внедрен в клиническую практику новый лекарственный препарат эфферентной терапии – силикс. Результаты этих исследований и разработок

проанализированы и обобщены в монографии [1], являющейся до настоящего времени единственным в мировой литературе обобщением по медицинской химии поверхности.

Синтезируют силикс путем высокотемпературного гидролиза паров тетрахлорида кремния. В результате образуется белый, пушистый, легкий порошок, состоящий из сферических частиц непористого аморфного кремнезема размером 10 – 20 нм, плотно упакованных в гроздь диаметром 1 – 10 мкм. Насыпной вес изменяется от 20 до 50 г/л, а удельная поверхность в зависимости от диаметра проточастиц колеблется в пределах 100 – 500 м²/г. Субстанция характеризуется высокой химической чистотой (> 99,8 %) и однородностью, обладает химической, термической, радиационной и микробиологической стойкостью, высокой адсорбционной активностью и физиологической безвредностью. Особенности химической структуры поверхности Силикса позволяют использовать его в фармации не столько как вспомогательное вещество или матрицу-носитель в комбинированных лекарственных средствах, сколько как самостоятельный лекарственный препарат политерапевтического действия.

Структура и свойства поверхности силикса были установлены в результате исследований препаративными, адсорбционными, квантово-химическими и физико-химическими методами, такими, как термо- и хроматография, рентгено- и нейтронография, фотоэлектронная, инфракрасная и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и др. [2, 3] С химической точки зрения ядро наночастицы представляется как объемный полимер, структурной единицей которого является кремний-кислородные тетраэдры, соединенные силоксановыми мостиками $\equiv \text{Si} - \text{O} - \text{Si} \equiv$. В результате гидротермальной обработки при синтезе на поверхности образовались гидроксильные (силанольные) группы $\equiv \text{Si} - \text{OH}$, которые представляют основные реакционные центры поверхности. Концентрация этих групп для предельно гидроксильированного кремнезема достигает 4,6 – 6,0 групп/нм². В процессах гидратации молекулы воды взаимодействуют с поверхностью посредством водородных $-\text{OH} \dots \text{OH}_2$ или координационных $\equiv \text{Si} \leftarrow \text{OH}_2$ связей.

В настоящее время в институте интенсивно проводятся исследования, направленные на создание нового поколения композитных лекарств семейства Фитосиликс, включающих биоактивные природные вещества из лекарственных растений и энтеросорбент. В подобных композитах терапевтическая активность биомолекул и их комплексов сочетается с широким спектром детоксицирующего действия энтеросорбента.

Естественно полагать, что свойства лекарственных растений определяются не одним, даже наиболее активным веществом, а целым комплексом соединений и его природным окружением. По этой причине при создании фитосорбционного композита следует по возможности отказаться от использования традиционных галеновых препаратов, а применять лекарственные травы в высокодиспергированной форме. Биоактивный комплекс лекарственного растения при этом не подвергается влиянию температуры и экстрагента-растворителя, сохраняет природный состав и соотношение компонентов, их молекулярную массу конформацию и окружение. Следовательно, должен проявлять максимальную терапевтическую активность. Кроме того, в подобных композитах фармакологические свойства природных соединений проявляются на фоне детоксицирующего воздействия сорбента, что исключает или значительно снижает возможность блокирования эндо- и экзотоксинами лекарственных соединений фитокомплекса, в результате чего существенно повышается их биодоступность и эффективность действия.

Все это дает основания полагать, что разрабатываемые лекарственные средства семейства Фитосил в сравнении с известными формами (экстракты, настойки и т.п.) будут обладать существенными преимуществами: а) более широким спектром лечебных

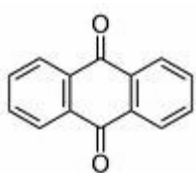
свойств, б) повышенной интенсивностью действия, в) сравнимым терапевтическим эффектом при меньшей дозе, г) сокращением сроков лечения, д) экономичной и простой технологией производства и ж) простой методикой применения.

Необходимым условием, обуславливающим возможность создания лекарственных композитов сорбционного действия, является обратимость адсорбции биоактивных молекул или комплексов на поверхности энтеросорбента при контакте с физиологической средой. Поэтому знание фундаментальных закономерностей адсорбционных взаимодействий необходимо для практических разработок лекарственных препаратов. Анализ результатов, соответствующих названным проблемам, посвящен настоящий обзор.

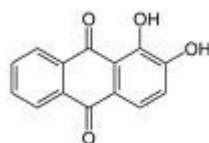
Результаты и их обсуждение

Адсорбция биоактивных молекул. Среди биоактивных природных соединений из лекарственных растений главенствующую роль играют флавоноиды, кумарины, производные антрахинона, оксикарбоновые кислоты, кардиостероиды, полисахариды и др. [4]. Наиболее эффективными компонентами лекарственных препаратов в настоящее время представляются флавоноиды. Их биологическая активность обусловлена антиоксидантным действием, мембраностабилизирующей способностью и многообразием влияния на ферментные системы. Химико-биологические превращения флавоноидов (кислотно-основные и окислительно-восстановительные) обусловлены наличием гидроксильных и карбонильных групп. В результате реакций одно-электронного переноса флавоноиды образуют стабильные семихинонные радикалы и таким образом тормозят процесс окисления пероксидными радикалами. С другой стороны, они выполняют и функцию защиты наследственной информации. Легкость отдачи электрона или протона фенольными веществами едва ли не самое характерное их физико-химическое свойство. Оно способствует «залечиванию» хромосомных повреждений, не ставших еще необратимыми. Все это в комплексе повышает иммунитет организма.

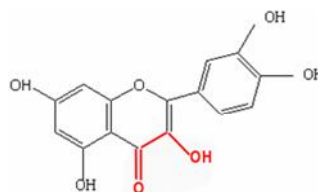
Флавоноиды. В работах [5 – 8] изучена адсорбция антрахинона (I), ализарина (II) и кверцетина (III), выбранных в качестве модельных молекул биоактивных соединений антрахинонового и флавоноидного рядов:



I



II



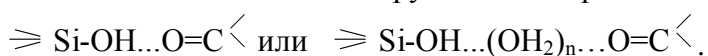
III

В зависимости от структуры комплексов на поверхности может изменяться протонно- или электронодонорная способность молекул адсорбата и, следовательно, биохимическая активность. Реакционные центры молекул адсорбата включают изолированные карбонильные группы, узлы с внутримолекулярной водородной связью и свободные гидроксилы, способные играть роль доноров или акцепторов протонов в межмолекулярных взаимодействиях. Все это предполагает разнообразие механизмов специфической адсорбции на поверхности SiO_2 за счет водородных связей $\text{OH}\dots\text{OH}$, $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ или координационных $\text{Si}\leftarrow\text{OR}$.

Установлено, что соединения I – III не сорбируются в молекулярной форме кремнеземом из протоактивных растворителей. Это свидетельствует о конкуренции

молекул растворителя с адсорбатом за реакционные центры поверхности и о преобладании сольватационного эффекта над адсорбционным.

Отмечается важная роль молекул воды на границе раздела фаз при адсорбции фенолов. В подобных системах участие связанных с поверхностью промежуточных молекул воды повышает эффективность адсорбции. Дело в том, что гидроксилы как на поверхности, так и в феноле обладают более выраженной протондонорной способностью, тогда как молекулы воды, в равной степени проявляют донорно-акцепторные свойства, в силу чего успешно выполняют роль медиатора в водородной связи поверхность – адсорбат. Сравнительный анализ ИК- и электронных спектров молекул в растворе и на поверхности кремнезема дает сведения о механизме адсорбции. При переходе на поверхность наблюдается (табл. 1) смещение в область низких частот полосы валентных колебаний групп C=O ($\Delta\nu = 10 \text{ см}^{-1}$), а также уширение и сдвиг полосы $\pi\text{-}\pi^*$ или $n\text{-}\pi^*$ перехода, что обусловлено образованием при адсорбции водородных связей с силанольными группами поверхности или ее гидратного покрова:

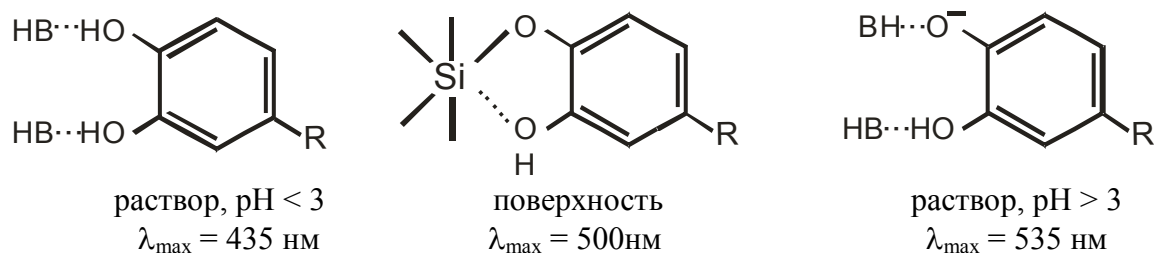


Адсорбция, обусловленная образованием водородных связей, прочность которых не превышает тепловых эффектов сольватации протоактивных молекул в физиологических средах, является обратимой.

Таблица 1. Спектральные характеристики адсорбата и адсорбционных комплексов

Соединение	В растворе	На поверхности
Инертный растворитель		
Антрахинон Ализарин	$\nu_{\text{C=O}} = 1680 \text{ см}^{-1}$ $\lambda_{\pi\text{-}\pi^*} = 324 \text{ нм}$ $\lambda_{\pi\text{-}\pi^*} = 324, 334 \text{ нм}$ $\lambda_{n\text{-}\pi^*} = 406, 424 \text{ нм}$	$\Delta\nu_{\text{C=O}} = 10 \text{ см}^{-1}$ $\Delta\lambda_{\pi\text{-}\pi^*} = 10 \text{ нм}$ $\lambda_{\text{max}} = 334 \text{ нм}$ $\lambda_{\text{max}} = 437 \text{ нм}$
Водно-спиртовая смесь (1:1)		
Ализарин $\text{pK}_a = 5,47$	$\lambda_{\text{max}} = 435 \text{ нм}$ (молекула) $\lambda_{\text{max}} = 530 \text{ нм}$ (анион)	$\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ нм}$
кверцетин $\text{pK}_a = 7,47$	$\lambda_{\text{max}} = 366 \text{ нм}$	$\lambda_{\text{max}} = 385 \text{ нм}$

Иначе адсорбируются из воды и водно-спиртовых растворов при $\text{pH} > 3$ анионные формы фенолов. Необратимый характер адсорбции в сочетании с существенными изменениями в электронных спектрах адсорбированных состояний свидетельствует о хемосорбции полифенолов на кремнеземе, которая осуществляется, вероятно, за счет образования хелатных комплексов. Способность к хелатообразованию с увеличением координационного числа кремния до шести является специфической особенностью о-дифенолов [9], в молекулах которых расстояние между атомами кислорода O – O соответствует требуемому октаэдрической координацией у атома кремния [9]. Дополнительным аргументом, подтверждающим такое предположение, служит порядок изменения значений λ_{max} $n\text{-}\pi^*$ перехода из растворителя ВН на поверхность:



Именно в такой последовательности структур повышается энергия n-электронов ОН-групп фенолов и вызванный этим длинноволновой сдвиг соответствующего перехода.

Таким образом, в работах [5 – 8] установлено существенное влияние природы растворителя на механизм образования и структуру адсорбционных комплексов на гидратированной поверхности нанодисперсного кремнезема. Из инертных растворителей природные полифенолы адсорбируются обратимо за счет водородных связей непосредственно с силанольными группами, либо с участием в качестве промежуточных молекул воды из сольватационного слоя поверхности. В случае полярных протоактивных растворителей (вода, спирт) адсорбция на кремнеземе пренебрежимо мала для молекулярных форм фенолов, поскольку сольватационные эффекты доминируют. Адсорбция наблюдается лишь для депротонированных молекул полифенолов в области pH > 3. Она имеет необратимый характер, что обусловлено образованием поверхностных структур с прочными координационными связями между атомами кремния и анионами адсорбата. Практически это означает, что при формировании лекарственных композитов на основе кремнеземных энтеросорбентов и биоактивных полифенолов учет природы растворителя-экстрагента обязателен.

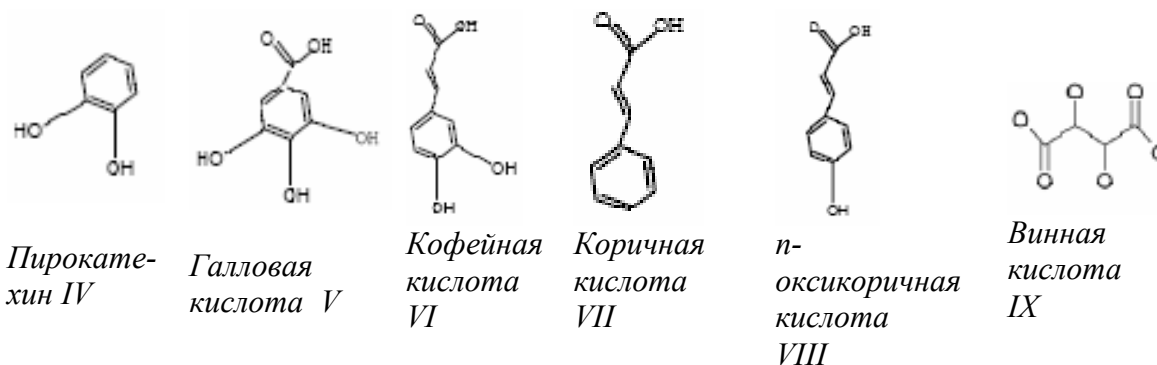
Оксикарбоновые кислоты. Оксикарбоновые кислоты относятся к числу наиболее важных соединений с разнообразной физиологической активностью. Они обладают антимикробными и антиоксидантными свойствами [10 – 12]. Кислоты проявляют двойственную реакционную способность по отношению к реакционным центрам поверхности SiO₂, что предполагает различные пути адсорбции. Свойства кислот определяются π-электронными взаимодействиями, образованием водородных связей при участии СОН–, ОН– и СО– групп, а также ионизацией СООН в результате депротонирования [13 – 17].

Не менее важную роль в формировании физико-химических свойств кислот играют процессы сольватации, особенно полярными, протоактивными растворителями. В полярной среде наиболее важным эффектом сольватации является поляризация химических связей вплоть до их диссоциации. Свойства растворителя определяют соотношение молекулярных и ионных форм растворенных молекул, их реакционную способность и тем самым для большинства биохимических превращений диктуют пути, механизм и кинетику превращений [18]. Не менее важны сольватационные эффекты и в гетерогенных системах, например при адсорбции из растворов на поверхности твердых тел [1].

Переход молекулы адсорбата на границу раздела фаз сопровождается частичной или полной десольватацией как молекулы, так и поверхности. Взаимодействие адсорбированной молекулы с реакционными центрами поверхности может осуществляться либо в результате непосредственного контакта, либо с участием промежуточных молекул растворителя. И в том, и в другом случаях результат будет определяться соотношением вкладов адсорбционного и пересольватационного эффектов в свободную энергию системы [19]. Следует добавить, что если при адсорбции не образуются новые химические связи, то процесс адсорбции можно рассматривать как сольватацию реакционных центров поверхности молекулами адсорбата и применять соответствующие сольватационные модели [20].

Результаты изучения адсорбции [21 – 28], показали, что низкомолекулярные полярные оксикислоты и, вероятно, другие подобные соединения с высокой свободной энергией сольватации плохо сорбируются из водных растворов на поверхности высокодисперсного кремнезема, которая состоит из непористых частиц, образующих неплотные агрегаты и рыхлые агломераты с более низким по сравнению с пористыми адсорбентами адсорбционным потенциалом. К росту адсорбции приводит увеличение молекулярной массы адсорбата, уменьшение полярности растворителя и т.д. Поэтому представляет интерес проанализировать влияние природы растворителя на адсорбцию соединений с различной степенью полярности, протоактивности и гидрофобности.

В цикле работ [21 – 27] выполнены исследования закономерностей адсорбции биоактивных молекул IV – IX:



Эти соединения выбраны в качестве модельных адсорбатов, так как существенно отличаются от описанных ранее полифенолов реакционной способностью в процессах переноса протона и электрона, структурой и прочностью водородных связей в самоассоциатах и комплексах с электронодонорами [28]. Это обстоятельство обусловило различие в адсорбционном поведении указанных классов биоактивных веществ.

Результаты адсорбционных исследований рассмотрены на примере коричной кислоты [27]. Величины максимальной адсорбции (a_{\max}) и константы равновесия ($\lg K_{293}$) рассчитывали по уравнению Ленгмюра [29] (рис.1). Использованы параметры растворителей, достаточно полно характеризующие их сольватирующую способность за счет межмолекулярных взаимодействий различной природы [30 – 31]. Так, полярность (Y) определяет вклад электростатического взаимодействия, смещение частоты валентных колебаний группы $\equiv\text{Si} - \text{OH}$ ($\Delta\nu_{\text{OH}}$) обусловлено образованием водородных связей $-\text{OH}\dots S$ и является относительной мерой протоноакцепторной способности растворителя S , донорное число (DN) характеризует специфические, с перераспределением электронной плотности, взаимодействия, в которых растворитель участвует в роли донора электронов.

Сопоставление этих характеристик растворителей с параметрами адсорбции (табл. 2, рис. 2) показало, что адсорбция ослабевает с ростом сольватирующей способности растворителя, обусловленной его полярностью, способностью образовывать водородные связи и донорно-акцепторные комплексы. Главенствующим фактором при этом, несомненно, является полярность.

Адсорбция самоассоциированных и ассоциированных с растворителем реагентов является многостадийным процессом. Для карбоновых кислот последовательность стадий адсорбции зависит от состояния равновесия циклический димер (D) \leftrightarrow мономер (M) в растворе и от степени сольватации этих молекулярных форм.

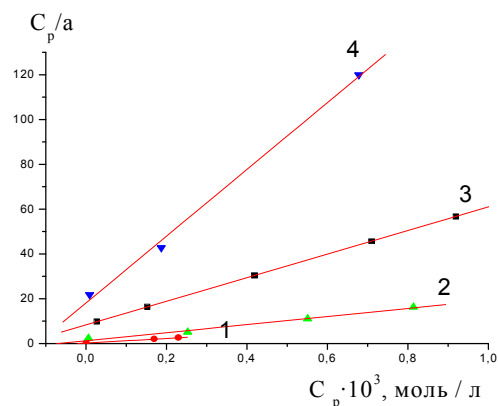


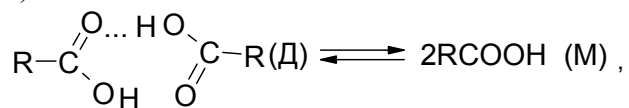
Рис. 1. Изотермы адсорбции коричной кислоты на поверхности ВДК из растворов в гексане (1), четыреххлористом углероде (2), хлороформе (3), дихлорэтане (4).

Таблица 2. Параметры адсорбции коричной кислоты на поверхности кремнезема из инертных растворителей

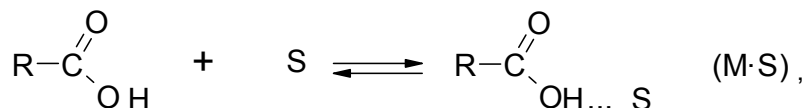
Растворитель	$a_{\max} \cdot 10^5$ моль/г	$\lg K_{293}$	$-\Delta G_{293}$, кДж/моль	$Y = \frac{\epsilon-1}{\epsilon+1} (2\epsilon+1)$ [15]	$\Delta \nu_{OH}$, см^{-1} [14]	DN [15]
Гексан	9,91	4,60	26.3	0,1900	36	0
CCl_4	4,98	4,02	22.9	0,2250	40	0
Хлороформ	1,90	3,80	21.7	0,3550	48	14
Дихлорэтан	0,64	3,75	21.4	0,4300	140	40

В упрощенном виде их взаимодействие с поверхностью (П) можно представить следующими схемами:

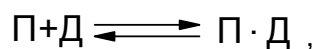
а)



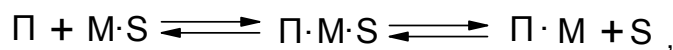
б)



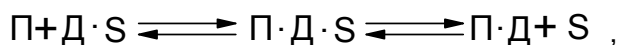
в)



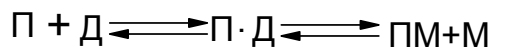
г)



д)



е)



Естественно, что свойства растворителя определяют состояние стадий а и б. Поскольку дипольный момент мономера значительно выше дипольного момента димера, то с увеличением полярности растворителя повышаются степень диссоциации димера и теплота сольватации мономера. Взаимодействие мономера с растворителем препятствует его адсорбции на поверхности. С этой точки зрения адсорбция димеров представляется предпочтительной. Кроме этого, по мере роста полярности растворителя его молекулы начинают конкурировать за реакционные центры поверхности. Действительно, с повышением полярности и донорного числа (DN) растворителя растет сдвиг полосы валентных колебаний силанольной группы ($\Delta\nu_{OH}$) и, следовательно, упрочняется связь $\cong SiO-H...S$ (табл. 2), что затрудняет адсорбцию и димера и мономера.

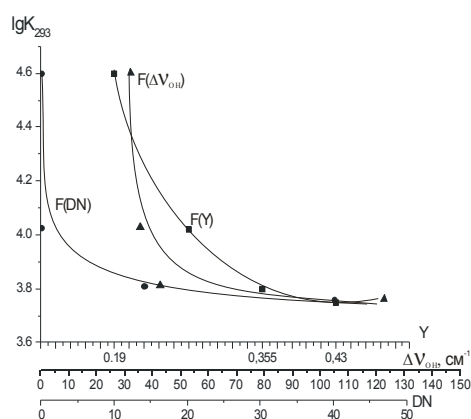
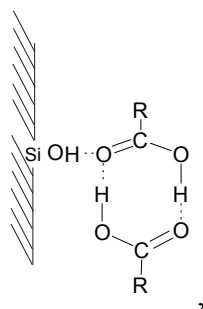


Рис. 2. Зависимости константы равновесия адсорбции (lgK) коричной кислоты от параметров растворителя: полярности (Y) и донорного числа (DN) и смещения частоты валентных колебаний групп Si – OH кремнезема.

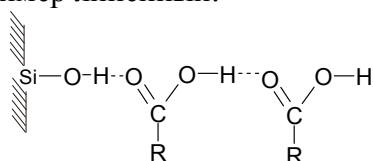
Результаты ИК-спектроскопических исследований [21] дали убедительные обоснования структуры адсорбционных комплексов. По мере роста количества сорбированной кислоты уменьшается интенсивность полосы валентных колебаний свободных силанольных групп, что свидетельствует об их участии в образовании адсорбционных комплексов в качестве протонодоноров. Параллельно наблюдается симбатное изменение сдвига полосы валентных колебаний группы C=O кислоты ($\Delta A_{SiOH} = \alpha(\Delta\nu_{C=O})$). Следовательно, комплексы на поверхности образуются водородными связями $\cong Si-OH...O=C<$. Поскольку эти связи более слабы, чем водородные связи $\cong C-OH...O=C<$ в самоассоциатах кислоты, то в ИК спектрах наблюдаются низкочастотные полосы колебаний $>C=O$ (1689 – 1708 см⁻¹).

Возникает естественный вопрос, предшествует ли диссоциация димеров кислоты процессу адсорбции. С позиций сольватации мы предполагаем, что взаимодействие димеров с поверхностью более предпочтительно. Результаты спектроскопических исследований не противоречат такому предположению. Поскольку для атома кислорода

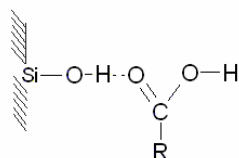
максимальное координационное число равно 4, то взаимодействие карбонильной и силанольной групп может осуществляться посредством бифуркатной водородной связи, если димер циклический:



или трехцентровой связи, если димер линейный:



Или, наконец, адсорбируется мономер



Существует вероятность образования нескольких типов адсорбционных комплексов с участием молекул кислоты на поверхности SiO_2 : циклические димеры на внешней поверхности агрегатов первичных частиц сорбента, циклические димеры в межчастичном пространстве агрегатов, а также комплексы с линейными димерами, индивидуальными молекулами или супрамолекулярными структурами. В любом случае тип образующегося комплекса зависит от природы поверхности, адсорбента и растворителя. Наличие двух OH-групп в бензольном кольце кофейной кислоты оказывает влияние на процессы адсорбции, агрегации и сольватации. Для определения факторов, влияющих на адсорбцию, проведены квантово-химические расчеты адсорбционных комплексов кислот на поверхности кремнезема [22, 23] (рис.3) с учетом свойств растворителей.

Установлено, что увеличение полярности растворителей приводит к усилению поляризации молекул, особенно COOH-групп (эффект тривиальный). В результате возрастают протонодонорная способность COOH и электронодонорные свойства O=C групп. Взаимодействие с поверхностью частицы кремнезема может привести к разрыву одной водородной связи в димере (рис. 3б), а образование адсорбционного комплекса идет за счет водородной связи с силанольной группой $\Rightarrow \text{Si} - \text{OH} \dots \text{O} = \text{C} \langle$. В результате понижается свободная энергия Гиббса ΔG_{ads} , но с ростом полярности увеличивается энергия сольватации, что влечет уменьшение $-\Delta G_{\text{ads}}$ (рис. 4).

Таким образом, совокупность приведенных согласующихся экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов (рис. 4 и 5) свидетельствуют о том, что полярность растворителей играет определяющую роль в адсорбции протоактивных молекул феноксикарбоновых кислот.

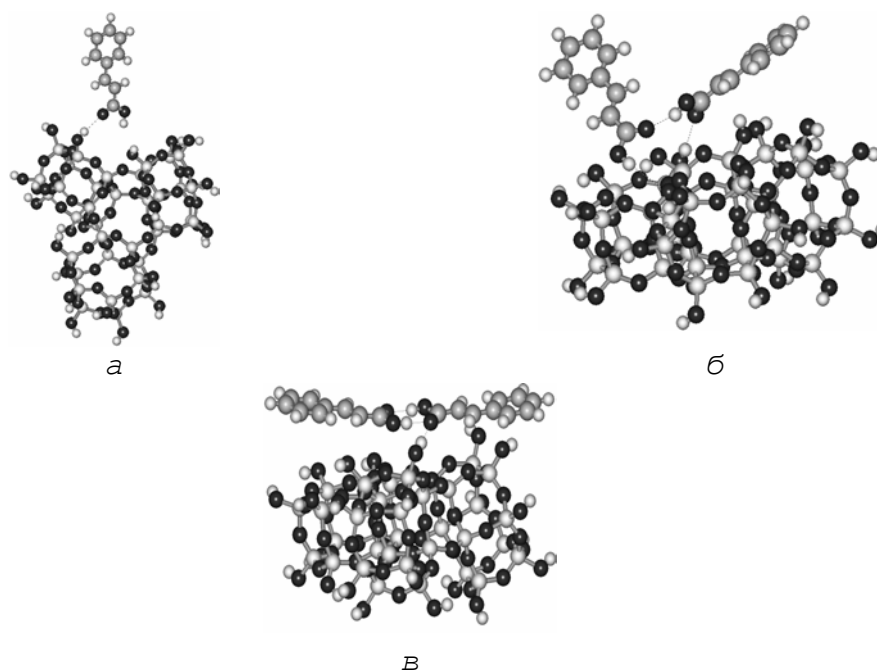


Рис. 3. Кластеры кремнезема с адсорбированной молекулой (а), линейным (б) и циклическим (в) димерами.

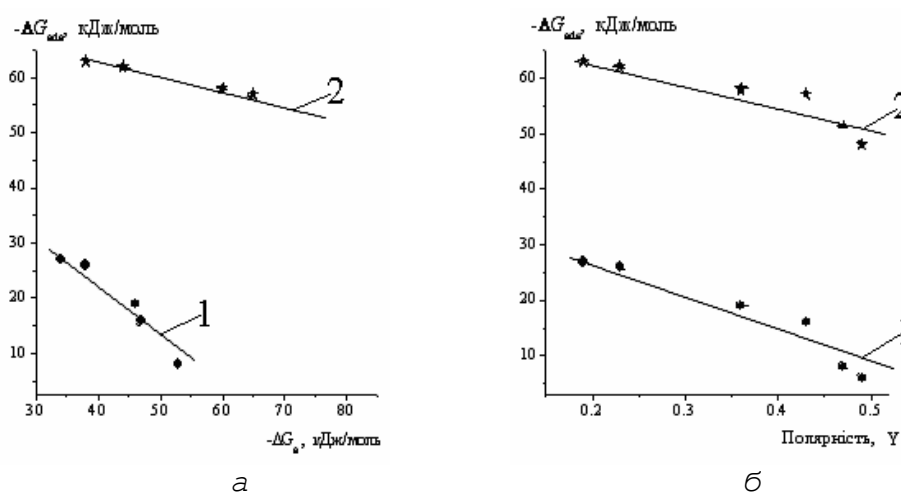


Рис. 4. Зависимости изменений свободной энергии Гиббса (SM5.42/PM3) при адсорбции кислот (1-коричной, 2-кофейной): а – от свободной энергии сольватации (SM5.42/PM3); б – от полярностью растворителей.

Выше уже отмечалось, что, помимо сольватационных эффектов, адсорбция определяется химической природой поверхности и структурой молекул адсорбата. Поскольку оксикарбоновые кислоты обладают двойственной реакционной способностью (гидрофобные алкильные и арильные радикалы, гидрофильные карбоксильные группы и фенольные гидроксилы) следовало ожидать нетривиальных зависимостей адсорбции этих кислот от степени гидрофобизации, т.е. от степени замещения силанольных ОН-групп метильными (α). Соответствующие экспериментальные результаты получены в работах [22 – 27] (рис. 5).

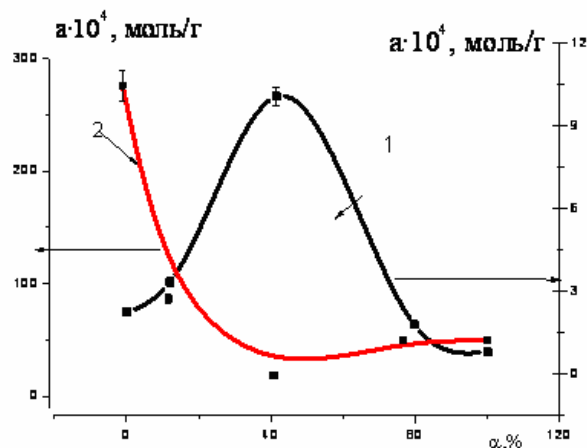


Рис. 5. Зависимость адсорбции коричной (1) и кофейной (2) кислот от степени гидрофобизации поверхности кремнезема (α , %).

Как и следовало ожидать, гидрофобизация поверхности существенно влияет на адсорбционный процесс. Зависимости $a = f(\alpha)$ имеют резко отличающийся характер. Так, для коричной кислоты кривая адсорбции имеет максимум в районе $\alpha = 45\%$, тогда как для кофейной – это монотонно ниспадающая кривая. Это означает, что процесс адсорбции оксикарбоновых кислот на гидрофобизированной поверхности кремнезема нельзя описать только одним типом взаимодействия. Экспериментальные данные указывают на то, что с поверхностными реакционными центрами кислоты реагируют как по гидрофильному, так и по гидрофобному механизмам. Однако соотношение вкладов этих механизмов диктуется химическим строением адсорбата. Так, адсорбция коричной кислоты обусловлена электростатическими и водородными связями между группами Si-OH и COOH (гидрофильный вклад), а также поляризационными и дисперсионными силами взаимодействия между алкильными и арильными фрагментами (гидрофобный вклад). Поскольку специфические взаимодействия с водородной связью характеризуются большей силой, чем неспецифические, то с ростом степени гидрофобности поверхности величина адсорбции после $\alpha > 45\%$ начинает снижаться (рис. 5).

Иная картина наблюдается для кофейной кислоты. В ее молекулу введены две гидроксильные группы фенольного типа, что исключает возможность проявления гидрофобных свойств арильным кольцом. Именно поэтому функция $a = f(\alpha)$ монотонно падает с ростом α , поскольку кофейная кислота взаимодействует с поверхностью только по гидрофильному механизму.

Таким образом, суммируя результаты проанализированных работ [21 – 27] относительно закономерностей адсорбции биоактивных карбоновых кислот, отметим наиболее важные выводы. Установлено, что изменение свободной энергии адсорбции на нанодисперсном диоксиде кремния монотонно уменьшается с ростом теплоты сольватации адсорбата, которая в основном определяется полярностью и протонноакцепторной способностью растворителя. Совместный анализ адсорбционных данных, изменения частот валентных колебаний функциональных групп поверхности и адсорбата и квантово-химических расчетов позволили предложить и обосновать структуру адсорбционных комплексов за счет водородных связей Si-OH...O=C поверхности с линейными димерами кислоты. Показано, что зависимости адсорбции от степени гидрофобности (метилирования) поверхности определяются химической природой адсорбата. Кривые $a = f(\alpha)$ имеют колоколообразную форму для кислот с

арильными заместителями (гидрофобный вклад велик) или они монотонно убывают в случае кислот с феноксильными группами (доминирует гидрофильный вклад).

Адсорбция супрамолекулярных структур.

При создании высокоэффективных лекарственных фитосорбционных композитов определенные трудности вызывает крайне низкая растворимость природных биоактивных молекул – полифенолов, оксикарбоновых кислот и др. Растворимость – одна из основных биофармацевтических характеристик, от которой зависит сама возможность создания лекарственной формы с оптимальной дозой действующего средства, требуемой скоростью и полнотой всасывания [32].

В качестве модуляторов физико-химических свойств различных биомолекул в составе лекарственных средств в фармакологии широко используются высокомолекулярные соединения, природные и синтетические, способные вступать в реакции комплексообразования с молекулами, радикалами и ионами [33]. К их числу относятся, например, β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, сывороточный альбумин человека и др. биополимерные молекулы (БПМ). В результате возможность комплексообразования БПМ влияет на важнейшие свойства лекарственных веществ, такие как кислотность, растворимость, пролонгированность действия, биодоступность, химическая стабильность, токсичность и др. Совокупность перечисленных эффектов объясняет повышенный интерес физико-химиков, биохимиков и фармакологов к исследованиям природы взаимодействий и свойств супрамолекулярных структур, которые образуются в тройных системах: биоактивная молекула + модулятор БПМ + нанодисперсный сорбент.

Подобные исследования на примере флавоноидов (кверцетин, рутин), биополимеров поливинилпирролидона (ПВП), сывороточного альбумина человека (САЧ) и высокодисперсного диоксида кремния выполнены в работах [36 – 40]. Установлено, что комплексообразование с САЧ и ПВП вызывает существенное повышение растворимости кверцетина в воде, а также повышение его кислотности. Интересным представляется тот факт, что в электронных спектрах кверцетина регистрируется два типа комплексов с БПМ одного и того же состава 1:1, но отличающихся гипсохромным сдвигом полосы λ_{\max} . Такой сдвиг может вызвать нарушение системы сопряжения π -связей между группами γ -пирона и фенола, что возможно в процессе кето-енольной таутомерии [41 – 42]. При этом происходит внутримолекулярный перенос ОН-протона вдоль π -связи с изменением пространственного строения за счет возникновения sp^3 -гибризованного атома углерода. Этому процессу содействует разрыв внутримолекулярных водородных связей, что, вероятно, обусловлено комплексообразованием с БПМ. Для рутина, производного кверцетина, в котором мобильный протон замещен рутинозой, образование кето-таутомера, естественно, невозможно. Таким образом, образование биоактивного кетотаутомера кверцетина, индуцированного комплексообразованием с БПМ, фиксировано впервые [37].

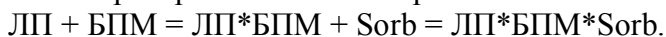
Вызывает удивление тот факт, что вопреки множественности реакционных донорно-акцепторных центров изученные полимеры образуют с флавоноидами комплексы только состава 1:1, но скорости их образования заметно отличаются. Можно предположить, что кверцетин взаимодействует преимущественно с концевыми группами $RCOO^-$ или RNH_3^+ , поскольку связывание флавоноида с полипептидными участками вдоль цепи ограничено пространственными препятствиями для проникновения молекулы кверцетина внутрь спирали и занятостью донорно-акцепторных центров полимера в образовании внутримолекулярных водородных связей. Однако такое предположение позволяет понять, почему два типа комплексов имеют сходный состав,

но при этом остается неизвестным, почему существенно отличаются скорости образования.

Иной подход можно сформулировать с позиций химии биорегуляторных процессов [43]. Известно, что биоактивные молекулы с асимметрично расположенными полярными и гидрофобными заместителями распознаются особыми рецепторами молекулы альбумина, локализованными, по-видимому, в наиболее подвижных участках полипептидной цепи у открытых сторон каждого из трех доменов белка. В работах [44 – 46] показано, что такую роль могут играть единственные в белке триптофановые остатки, способные связывать в своей гидрофобной полости молекулы типа кверцетина. В соответствии со сказанным оказалось, что спектральные характеристики кверцетина и их изменения во времени аналогичны в комплексах с триптофаном и альбумином, что подтверждает локализацию флавоноида в гидрофобной полости [37].

Анализ экспериментальных результатов позволяет предположить ступенчатую схему образования супермолекулярных структур между биоактивными молекулами и БПМ. На первой быстрой стадии флавоноид взаимодействует с концевыми рецепторами ионов белка (RCOO^- и RNH_3^+) и за счет водородных связей образует комплекс I, время жизни которого невелико. На второй медленной стадии комплекс I переходит в комплекс II в результате перемещения молекулы флавоноида вдоль цепи полимера до закрепления в триптофановой полости за счет гидрофобного взаимодействия и стерического соответствия по аналогии с образованием структур типа гость – хозяин [36]. Вероятно, что именно в комплексах такой структуры белок реализует свою транспортную функцию малых молекул и, в частности, лекарственных препаратов.

При формировании лекарственных композитов в тройных системах важно знать влияние комплексообразования на процессы адсорбции. В зависимости от последовательности отдельных стадий можно проводить адсорбцию из раствора комплекса лекарственного препарата с биополимером:



Либо вначале модифицировать поверхность сорбента биополимером, а затем сорбировать лекарственный препарат:



Итоговый результат определяется степенью влияния отдельных компонентов на реакционную способность активных центров. Эта задача решалась в работе [37] на примере кверцетина (ЛП), альбумина и поливинилпирролидона (БПМ) и нанодисперсного диоксида кремния (Sorb).

Исследованные рН-зависимости показали [37 – 39], что сорбируемость определяется природой биополимера и процессом комплексообразования БПМ с ЛП. Так, в случае с ПВП кверцетин сорбируется значительно эффективнее в форме комплекса по сравнению с индивидуальной молекулой. Однако, взаимодействие кверцетина с ВДК, предварительно модифицированного ПВП, несколько предпочтительнее, чем адсорбция его в виде супрамолекулярного комплекса.

Иной характер зависимости адсорбции от рН наблюдается в случае САЧ. Известно [1], что соответствующая зависимость для белковых молекул имеет колоколообразную форму с максимумом в области изоэлектрической точки белка ($\text{pH}=5$), что типично для систем, в которых взаимодействие адсорбата с поверхностью кремнезема осуществляется за счет электростатических сил и водородных связей. Введение кверцетина не влияет на сорбцию альбумина, что следует из полного совпадения кривых 2 и 5 на рис. 6. В то же время сорбция кверцетина в виде комплекса с САЧ (кривая 3) описывается характерной для белков колоколообразной кривой, максимум которой находится также вблизи изоэлектрической точки белка. На ВДК, модифицированном САЧ, и в составе супрамолекулярного комплекса кверцетин

сорбируется практически одинаково (кривые 3 и 4 совпадают), но эффективнее по сравнению с индивидуальными молекулами на исходном ВДК. Это означает, что в процессе супрамолекуляризации, приводящей к росту адсорбируемости ЛП, поверхность взаимодействует с биополимерной частью комплекса БПМ*ЛП.

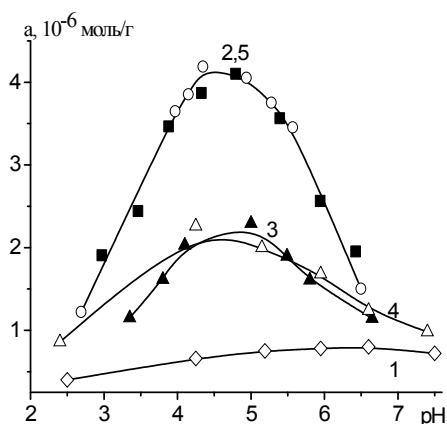


Рис. 6. Зависимость адсорбции кверцетина (1), САЧ (2,5) и комплексов кверцетина с САЧ (3) на поверхности исходного и модифицированного САЧ (4) кремнезема от pH равновесного раствора.

Аналогичные закономерности получены и при изучении адсорбции рутина, но по сравнению с кверцетином для него количественные характеристики значительно ниже. Это свидетельствует о том, что ОН-группы флавоноидов играют определяющую роль в донорно-акцепторном взаимодействии с протоактивными биополимерами и ответственны за энергетическую составляющую суммарного эффекта комплексообразования (ΔH), тогда как гидрофобные взаимодействия выполняют функцию структурообразующего фактора (ΔS).

К числу часто используемых компонентов композиционных лекарственных препаратов фитосорбционного действия относятся поверхностно-активные вещества (ПАВ), например четвертичные соли аммония. Они создают микрогетерогенные организованные среды, повышающие растворимость веществ и способствующие транспорту лекарственных препаратов в организме. Немаловажно, что собственно ПАВ, например этоний и диметоксин, широко используются в качестве индивидуальных терапевтических средств.

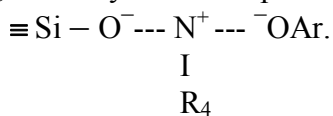
Принципиальное отличие микрогетерогенных организованных сред от гомогенных растворов состоит в том, что определяющую роль здесь играет локальный эффект, связанный с растворением гидрофильных или гидрофобных молекул в объеме мицеллярной системы либо пустоте (полости) молекулы-рецептора. В этом случае изменение свойств растворенного вещества вызвано изменением состояния среды только в микроокружении, а не в объеме растворителя. Эти изменения обусловлены наличием наноразмерных систем, образующих собственную нанофазу. Таким образом, организованные среды гомогенны и однофазны в макромасштабах, но микрогетерогенны и двухфазны на наноуровне [47, 48].

Мицеллярные системы представлены ансамблями дифильных молекул ПАВ (дисперсная фаза), распределенных в общем объеме растворителя (дисперсионная среда) [49]. Они могут возникать и на твердой поверхности в контакте с раствором. Оригинальность наноразмерной фазы ансамбля ПАВ состоит в том, что она практически не имеет макроскопического аналога [50]. По строению микроагрегаты ПАВ подобны биомикроагрегатам, поэтому ультрамикрогетерогенные растворы ПАВ интенсивно используются в качестве моделей биосред и процессов, в них происходящих [51, 52].

Таким образом, внимание исследователей свойств организованных растворов ПАВ вызвано перспективой возможности моделирования биосистем и специфической способностью организованных реакционных сред влиять на свойства растворенных веществ и процессы их химических превращений.

В работе [53] авторы исследовали комплексобразование и адсорбцию в тройной системе БМПА – нанодисперсный диоксид кремния – кверцетин, рутин (ЛП). Установлено, что в присутствии ПАВ растворимость флавоноидов в воде существенно повышается, наблюдается батохромный сдвиг полосы поглощения и поляризация молекул флавоноидов в результате образования комплекса с ПАВ. Последнее также приводит к усилению кислотности полифенолов.

Установлено, что комплексобразование с ПАВ улучшает сорбируемость флавоноидов в области $pH > 2$, так как созданы условия эффективного электростатического взаимодействия ионов, в случае поверхности и адсорбата заряженных одноименно, например по схеме



Десорбция и термическое разложение. Десорбция биоактивных молекул с поверхности нанодисперсного кремнезема является начальной стадией их фармакокинетических превращений. Закономерности этого процесса во многом диктуются структурой и свойствами адсорбционных комплексов, влиянием адсорбции на перераспределение электронной плотности в молекулах адсорбата. Последнее, в свою очередь, определяет изменение прочности химических связей, а, следовательно, и реакционную способность биомолекул в фармакокинетических превращениях. Работы по исследованию строения комплексов и механизмов химических реакций на поверхности нанокремнезема в зависимости от способа нанесения на поверхность (равновесная адсорбция из водных растворов, импрегнация этанольным раствором, механо-химическое диспергирование с сорбентом и т.п.), которые имеют важное научное и практическое значение при создании высокоэффективных лекарственных средств практически неизвестны.

В последние годы для решения этих вопросов широко используется информативный метод термопрограммированной десорбционной масс-спектрометрии (ТПД МС) в сочетании со спектроскопией и квантовой химией [54 – 56]. Примером таких исследований служит цикл работ [57 – 60], выполненных сотрудниками ИХП НАНУ имени А.А. Чуйко.

Установлено, что коричная кислота в конденсированном состоянии при нагревании в вакууме в отсутствие кислорода сублимируется при температуре выше 200 °С. При этом в масс-спектрах наблюдается молекулярный ион 148 а.е.м. и его фрагменты, образующиеся в источнике ионов масс-спектрометра. В отличие от конденсированного состояния, для образцов кислоты, полученных методом равновесной адсорбции, на термодесорбционных кривых при температуре 220 – 230 °С наблюдаются максимумы, соответствующие 104 и 44 а.е.м. То есть, в этих условиях кислота разлагается с образованием фенилэтилена и диоксида углерода. Реакция начинается в водородносвязанном комплексе и протекает через четырехчленное переходное состояние, согласно схеме (1):

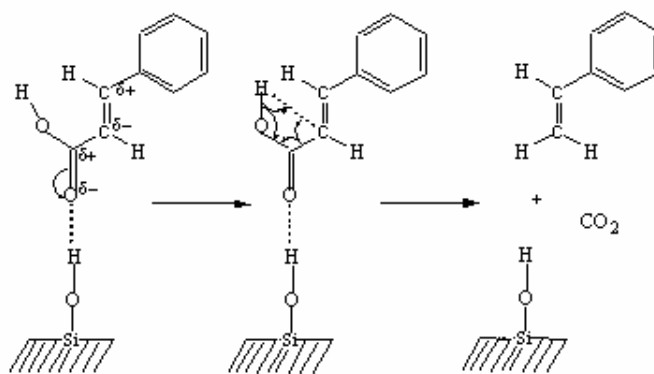


Схема 1

Водородная связь кислоты с силианольной группой поверхности приводит к такому перераспределению зарядов в реакционном узле, которое содействует стабилизации переходного состояния, снижению величин энергии и энтропии активации. Таким образом, декарбокислирование поверхностных комплексов кислоты, это – термическая реакция β-элиминирования с внутримолекулярным переносом атома водорода.

Термолиз значительно усложняется с ростом температуры. Так, при температуре выше 400 °С, для всех исследованных образцов наблюдаются максимумы 130, 104, 102, 44, 28 а.е.м. Их образование трудно объяснить только термолизом водородсвязанных комплексов. Вероятно, следует учесть возможность хемосорбции RCOOH на поверхности SiO₂. Хемосорбция кислоты может происходить при повышенных температурах в ампуле масс-спектрометра в ходе термодесорбционного эксперимента. Возможно, хемосорбции предшествует образование адсорбционного комплекса за счет донорно-акцепторной координационной связи между *n*-электронами карбонильной группы и вакантными *d*-орбиталями атома кремния силоксановых групп с переходом атома кремния в пятикоординированное состояние. Предложенная схема (2) хемосорбции через циклическое шестичленное переходное состояние, обеспечивает сравнительно низкую энергию разрыва силоксановой связи.

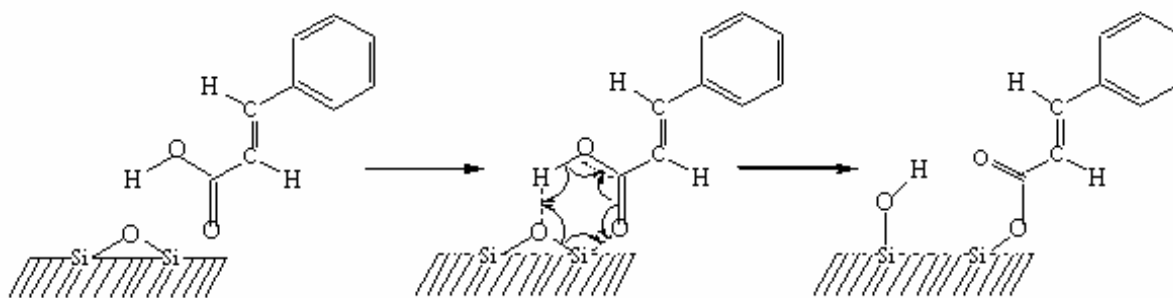


Схема 2

Термическая деструкция хемосорбированной кислоты происходит с образованием в молекулярной форме нескольких продуктов деструкции, а именно: фенилэтилена – 104 а.е.м., фенилвинилкетена – 130 а.е.м., фенилацетилена – 102 а.е.м. Образование фенилэтилена может протекать через шестичленное переходное состояние, сопровождается деструкцией связи Si–O–C и выделением диоксида углерода по схеме:

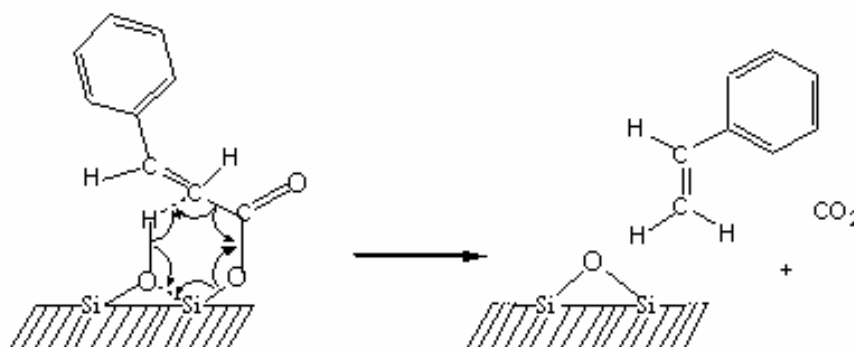


Схема 3

Образование при термической деструкции хемосорбированной коричной кислоты фенилацетилена, вероятно, протекает как мономолекулярная реакция с внутримолекулярным переносом водорода через пятицентровое переходное состояние. При этом происходит образование силанольной группы на поверхности кремнезема, выделение в молекулярной форме фенилацетилена (102 а.е.м.) и монооксида углерода (28 а.е.м.), по схеме:

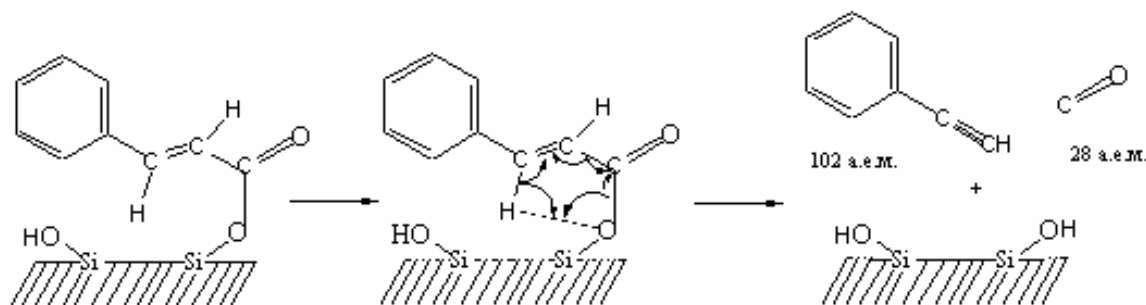


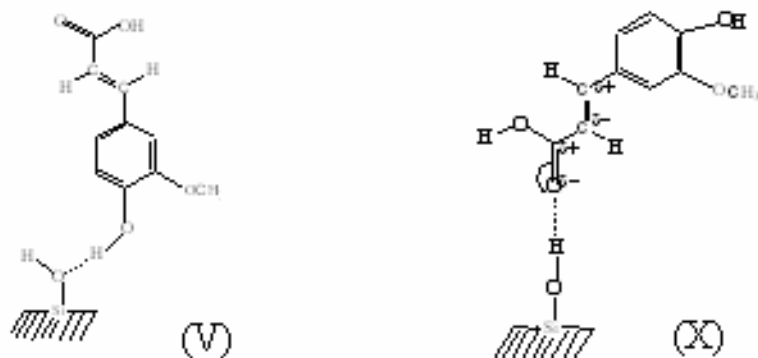
Схема 4

Для образца коричной кислоты, полученного методом импрегнирования, и для механической смеси не наблюдается реакция декарбоксилирования в результате разложения адсорбционного комплекса. Логическим объяснением этого факта может быть то, что декарбоксилирование протекает только для мономеров (схема 1). Для димеров реакция декарбоксилирования затруднена в связи с тем, что атом водорода, который в реакции декарбоксилирования должен переноситься с карбоксильной группы на β -атом углерода, принимает участие в образовании водородной связи с другой молекулой кислоты. При приготовлении механической смеси использовалась твердая коричная кислота, а известно, что в твердом состоянии кислоты находятся исключительно в виде ассоциатов. В процессе приготовления импрегнированного образца концентрация кислоты в растворе была $C=3 \cdot 10^{-2}$ моль/л, при такой концентрации молекулы кислоты находятся преимущественно в димерной форме.

Таким образом, метод импрегнирования с последующим испарением растворителя можно рекомендовать для изготовления фармацевтических препаратов на основе биологически активных карбоновых кислот, поскольку концентрация действующего вещества в таких образцах будет значительно выше по сравнению с образцами, полученными методом равновесной адсорбции. Кроме того, такие образцы будут стабильнее адсорбированных образцов, так как для них не наблюдаются процессы декарбоксилирования при температурах около 200 °С.

Исследования производных коричной кислоты, которые содержат гидроксильную группу в различных положениях бензольного кольца (кофейная (V), феруловая (X)),

показали более сложный характер адсорбции этих кислот на поверхности кремнезема. Очевидно, наличие дополнительных функциональных групп создает условия для конкурентной адсорбции как с участием фенольных гидроксильных групп, так и с участием карбоксильной группы в образовании различных типов адсорбционных комплексов. Квантово-химическими исследованиями показана возможность образования нескольких типов комплексов, с участием феноксильной и карбоксильной групп, что согласуется с результатами ИК- и УФ-спектроскопических исследований.



Предположение о том, что метод ТПД МС способен дать дополнительную информацию о механизме адсорбции, основывалось на следующей аргументации. Различные типы адсорбционных комплексов подвергаются при нагревании в условиях ТПД МС эксперименту химическим превращениям и дают в результате разные химические продукты. Природа химической реакции на поверхности, в результате которой они образовались, во многом определяется структурой адсорбционного комплекса, претерпевающего превращения. Таким образом, анализ продуктов термических превращений адсорбционных комплексов позволяет воссоздать их исходную структуру.

Действительно, для всех образцов феруловой кислоты (равновесная адсорбция, механическая смесь, импрегнация) при температуре выше 500°C в масс-спектрах наблюдаются линии с m/z 78, 128, 152, которые отсутствуют в спектрах коричной кислоты на поверхности кремнезема. При этом на кривых термодесорбции для m/z 78, 128, 152 при температуре выше 500°C наблюдаются максимумы, свидетельствующие о дополнительных стадиях термолитиза, очевидно, связанных с превращениями адсорбционных комплексов, отсутствующих у коричной кислоты. Безусловно, такое отличие в протекании химических реакций на поверхности коричной кислоты и ее производного феруловой кислоты, связано с присутствием в молекуле последней фенольной гидроксильной группы и образованием на поверхности адсорбционного комплекса с ее участием. В общем случае, механизм образования осколочных масс при термолитизе коричной и феруловой кислот можно понять на основе подобных схем с участием циклического переходного состояния (схемы 1 – 4).

На основании рассмотренных результатов можно заключить, что ступенчатая адсорбция по двум механизмам (координационное взаимодействие $\equiv \text{Si}-\text{O}$ и образование водородных связей $\text{O}-\text{H}\dots\text{O}$) является общей особенностью полифенолов и феноксикарбоновых кислот. Важно также подчеркнуть, что структуры адсорбционных комплексов биоактивных природных соединений с поверхностью кремнезема, установленные анализом ИК-, УФ-спектров и методами квантовой химии удовлетворительно объясняют результаты исследований десорбции и термического разложения тех же веществ по данным ТПД МС.

Химическая природа биоактивности нанодисперсного кремнезема и его лекарственных композиций.

Для понимания химической природы биоактивности SiO₂ необходимо, прежде всего, ответить на вопрос, почему соседние элементы по группе периодической системы – электронные аналоги углерод и кремний – образуют резко отличающиеся по свойствам соединения (табл. 3). Например, диоксид углерода – устойчивая мономерная молекула с кратными связями, тогда как диоксид кремния это полимер из кремний-кислородных тетраэдров, образованных только ординарными связями. Впечатляет и тот факт, что соединения углерода легли в основу «живой» природы (органический мир), тогда как соединения кремния, напротив, – «неживой» (неорганический мир).

Как видно из табл. 3, основные отличия соединений углерода и кремния сводятся к следующему: 1) в атоме кремния присутствует 2-й заполненный уровень; 2) длины связей Э – Э, Э – Н и Э – О в случае углерода существенно короче; 3) в соединениях кремния отсутствует рл – рл взаимодействие [61]. По нашему мнению, удлинение связей при замене углерода на кремний обусловлено ростом межэлектронного отталкивания, вызванного увеличением числа внутренних электронов. Кроме того, в CO₂ валентные электроны С и О расположены на близких электронных уровнях ($\Delta n = 0$), тогда как в случае SiO₂ – на разных ($\Delta n = 1$).

Таблица 3. Сравнительные свойства соединений углерода и кремния

Свойство	С	Si
Электронная конфигурация	1s ² 2s ² p ²	1s ² 2s ² p ⁶ 3s ² p ²
Ковалентный радиус	0,77	1,17
Электроотрицательность	2,5	1,8 (H = 2,1)
Координационное число	4 (3 и 2)	4 (5 и 6)
Гибридные орбитали	sp, sp ² , sp ³	sp ³ , sp ³ d ²
Тетраэдры ЭН ₄	CH ₄	SiH ₄
Мостики Э – Э – Э	C – C – C (+)	Si – Si (±)
Тетраэдры ЭО ₄	(–)	(+)
π-связи	(+)	(–)
Длина связи Э – Э	1,54	2,35
Прочность связи Э – Э	145	75
Прочность связи Э – Н	80 – 100	70
Длина связи Э – О	1,162	1,656

Таким образом, увеличение межъядерного расстояния и рост разности энергий взаимодействующих орбиталей препятствует перекрыванию π-типа в связях Si – О (с образованием связей Si = О), поскольку оно более чувствительно к влиянию расстояния и разности энергий, чем перекрывание δ-орбиталей. Отсюда ясно, что атому кремния значительно выгоднее образовать 4 δ-связи Si – О- и завершить процесс полимеризацией кремний-кислородных тетраэдров. Образовавшийся полимер термодинамически стабилен, химически инертен и взаимодействует с физиологической средой только за счет реакционных центров поверхности. По указанным причинам атомы кремния не образуют кратных связей не только с биоэлементами (О, N, S и др.), но и между собой. В соединениях кремния переход из основного состояния в возбужденное осуществляется только в результате δ-δ* перехода, который требует значительно большей энергии, чем может обеспечить видимая или ультрафиолетовая часть спектра. Таким образом, из-за невозможности запастись (расходовать) солнечную энергию, соединения кремния были отстранены от активного участия в биохимических процессах.

Основу биологической активности кремнезема составляют его физико-химические свойства, диктуемые структурной и реакционной способностью адсорбционных центров поверхности [1, 62 – 67]. К ним, в первую очередь, относятся: 1) высокая гидрофильность поверхности; 2) чрезвычайная белоксорбирующая способность; 3) активное связывание патогенных микроорганизмов и вирусов; 4) адсорбция низкомолекулярных полярных веществ. Естественно, что вещество обладающее комплексом уникальных свойств было просто обречено стать эффективным лекарственным средством многоцелевой терапии. Рассмотрим эти свойства более детально.

1. Высокая гидрофильность силикса обусловлена структурно упорядоченным гидроксильным покровом, наличием электроноакцепторных атомов кремния силанольных групп и электронодонорных атомов кислорода силоксановых связей. При взаимодействии с водой основной вклад вносят электростатическое взаимодействие, водородные связи и комплексы с переносом заряда. В результате адсорбированные молекулы воды поляризуются и ее свойства на межфазной грани отличаются от свойств воды в объеме растворителя. В первую очередь, увеличиваются дипольный момент, диэлектрическая постоянная, растворяющая способность, протонная проводимость и облегчается трансмембранный перенос. Таким образом, следствием адсорбции является повышение биоактивности воды. Поэтому гидрофильные свойства силикса нашли конкретное применение в медицине: для ликвидации отеков, уменьшения экссудации при лечении ран в стадии воспаления, для связывания и структурирования воды в кишечнике при диареях и как подсушивающее средство в дерматологической практике.

2. Главной особенностью силикса, которая выгодно отличает его от известных сорбентов медицинского назначения, является чрезвычайно высокая белоксорбирующая (протеонектическая) способность [1]. Величины граничной адсорбции из воды при рН, близких к изоэлектрической точке белков, составляет 655 мг/ч (плазма лиофилизированная) 600 мг/ч (альбумин), 530 мг/ч (гемоглобин), 340 мг/ч (овальбумин) и 350 мг/ч (желатин). В физиологических растворах под влиянием электролитов адсорбция еще выше. Характерно, что адсорбция белков на поверхности силикса является необратимой. Это объясняется тем, что в молекуле биополимера имеется множество реакционных центров, способных образовывать многоцентровые водородные связи с поверхностью, а одновременный скоррелированный разрыв всех связей невероятен. Эта особенность силикса широко используется в медицине для связывания и выведения из организма бактериальных эндо- и экзотоксинов, патогенных иммунокомплексов, продуктов деградации некротических тканей и других вредных веществ белковой природы. Одновременно высокая протеонектическая способность силикса открывает новые возможности в технологии создания комбинированных лекарственных препаратов на основе энтеросорбента и биологически активных веществ белковой и полипептидной природы, например, вакцин, гормональных и ферментативных препаратов с адсорбированными на поверхности сорбента белками.

3. Не менее важными для обоснования применения силикса как лекарственного средства являются результаты исследования процессов связывания патогенных микроорганизмов и влияния сорбента на их жизнеспособность. Установлено, что даже при относительно малых концентрациях (0,3 – 1,3 %) силикс связывает практически все микроорганизмы, находящиеся в растворе (до $3 \cdot 10^9$ микробных тел на 1 г сорбента). При этом, степень связывания практически не зависит от вида микробов [62]. Взаимодействие микроорганизмов с силиксом отличается определенными особенностями. Во-первых, наночастицы кремнезема значительно меньше по размерам частиц микроорганизмов (1 – 10 мкм). Поэтому здесь уместно говорить не об адсорбции на поверхности оксида, а о процессах агглютинации (склеивания) микроорганизмов,

вызываемых сорбентом. При этом микроорганизмы практически лишаются питательной среды, что препятствует их размножению, и, кроме того, становятся более чувствительными к действию антибиотиков. Становится понятным механизм терапевтического эффекта, так как возможность возникновения и развития кишечных инфекций целиком зависит от величины заражающей дозы, т.е. количества бактерий, которые накапливаются в кишечнике в процессе колонизации.

Процессы агглютинации зависят от химической природы поверхности (кислая или основная, гидрофобная или гидрофильная), поэтому для целенаправленного модифицирования поверхности необходимо знать природу сил, обеспечивающих притяжение между поверхностью сорбента и мембраной бактериальной клетки. Несомненно, это притяжение лишь частично обязано сродству поверхности кремнезема к белковым рецепторам, гликопротеидным структурам и фосфолипидам в мембранах микробных клеток. Напомним, что в отличие от химических межатомных и межмолекулярных связей взаимодействие между наночастицами сорбента и клетками не отличается специфичностью. При химическом связывании осуществляется перераспределение электронной плотности в результате перекрывания фронтальных орбиталей (атомных и молекулярных на равновесных расстояниях (1 – 5 Å). Подобное взаимодействие между частицами невозможно, поскольку отсутствует прямой орбитальный контакт и сближение ограничивается значительно большими расстояниями ($\gg 5 \text{ \AA}$). Можно было бы привлечь дальнедействующие электростатические силы, но дело в том, что поверхности сорбента и клетки заряжены одноименно – отрицательно. Мы предположили, что в условиях рассматриваемой системы сорбент-клетка взаимодействие между ними осуществляется за счет промежуточного участия малых молекул (H_2O) и ионов (H^+) физиологической среды. Диссоциированные с поверхности протоны образуют с водой прочные водородносвязанные комплексы, например, H_3O^+ или H_5O_2^+ , заряженные положительно. Заряд этих ионов создает сильное положительное электростатическое поле, максимум потенциала которого направлен к взаимодействующим поверхностям. В итоге, частица и клетка взаимно притягиваются в область положительного заряда, созданного промежуточным комплексным катионом.

Результаты квантово-химических расчетов подтвердили эту гипотезу (рис. 7) [68].

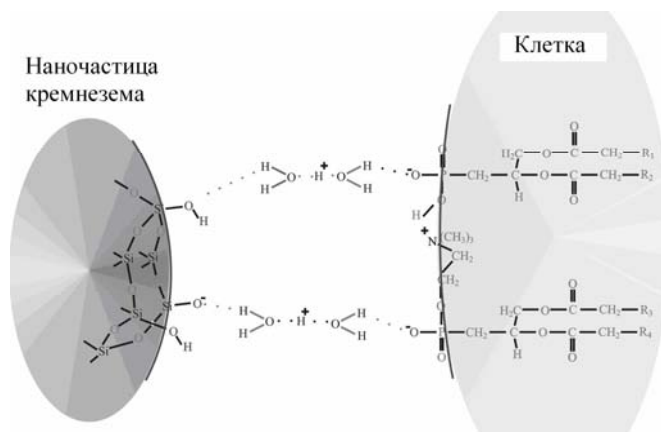


Рис. 7. Схема взаимодействия одноименно заряженных поверхностей посредством промежуточного участия гидратированного протона.

4. Адсорбция низкомолекулярных веществ представляет особый интерес, поскольку знание закономерностей этих процессов в отношении лекарственных субстанций создает научную основу для создания на базе силикса композиционных препаратов с модулированной фармакокинетикой. В результате комплексных

исследований было установлено, что присутствие силикса в композите существенно изменяет основные свойства лекарственной субстанции. В первую очередь достигается пролонгированность действия, повышается биодоступность трудноусвояемых и плохо растворимых лекарств и, как правило, наблюдается синергетический эффект [1, 69]. Например, возможность ускорения всасывания лекарственных веществ различной химической природы при одновременном предельном введении с силиксом изучалось для ортофена, хинидина, сколамина, амфотерицина, углевода ксилозы, органической кислоты вольтарена и некоторых витаминов. Установлено, что под влиянием силикса максимальная концентрация препарата в крови (мкг/мл) существенно увеличивается: антибиотик амфотерицин – от 2 до 21, алкалоид хинидин – от 2,6 до 4,6; противовоспалительный препарат вольтарен – от 16 до 26. Графически эти результаты представлены на рис. 8.

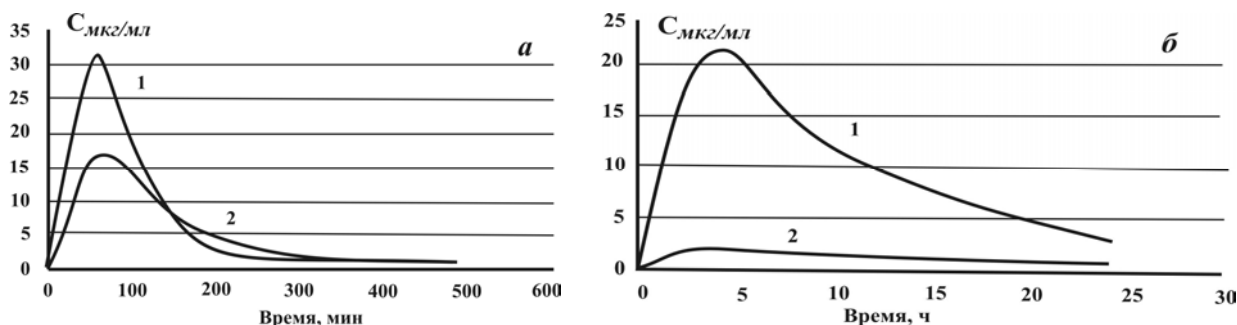


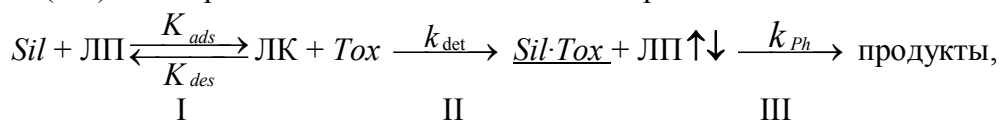
Рис. 8. Зависимость изменения концентрации лекарственного препарата в крови крыс от времени: *а* – вольтарен, *б* – амфотерицин; 1 – ЛП + силикс, 2 – ЛП.

На графиках восходящая кривая описывает скорость всасывания, величина максимума характеризует биодоступность, тогда как нисходящая ветвь определяет пролонгированность действия. Определенно, что эти три характеристики коррелируют между собой. Возникает вопрос, почему участие силикса в трансмембранном переносе лекарственного вещества всегда в той или иной степени повышает его усвояемость и, следовательно, биодоступность. Общеизвестно, что перенос вещества осуществляется только под действием разности потенциалов, химического $\Delta\mu$ или концентрационного ΔC . Поскольку повышение усвояемости и биодоступности является общим явлением для веществ различной химической природы, естественно предположить, что величина $\Delta\mu$ при переносе играет второстепенную роль. На первый план выступает концентрационный потенциал, который повышается в результате адсорбции.

Обозначим величинами C_0 , C_s и C_a концентрации препарата в крови, в физиологическом растворе перед биомембраной и адсорбированного на поверхности, соответственно. Концентрационный потенциал определяется разностью концентрации до и после мембраны ($C_i - C_0$). Для плохо растворимых веществ $C_a > C_s$, а значит $C_s - C_0 > C_s - C_0$. Поэтому, при участии адсорбента разность концентрационного потенциала всегда повышается, чем и обусловлен рост усвояемости и биодоступности. Но в какой степени осуществляется этот рост зависит от разности $C_a - C_s$, которая в свою очередь определяется разностью химических потенциалов лекарственного вещества в адсорбированном состоянии и в растворе $\Delta\mu = \mu_a - \mu_s$. В итоге получаем, биодоступность (БД) оказывается функцией свойств адсорбата и адсорбента $БД = f(\Delta C, \Delta\mu)$, причем ΔC определяет вектор эффекта, а $\Delta\mu$ - его величину.

Рассмотрим общую кинетическую схему механизма действия композиционного лекарственного препарата (Sil + ЛП) в присутствии токсина (Тох). Естественно, этот

процесс многостадийный, включающий обратимую стадию образования лекарственного комплекса (ЛК) и необратимые стадии детоксикации организма и метаболизма ЛП:



где k_{ads} и k_{des} – константы скорости адсорбции и десорбции ЛП на поверхности, k_{det} – константа скорости детоксикации по реакции двойного обмена, k_{ph} – фармакодинамическая константа, описывающая терапевтический эффект ЛП и его метаболизм, а значки $\uparrow \downarrow$ означают «из организма» и «в кровь» соответственно. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо соблюдение следующих кинетических условий. Поскольку стадия образования ЛК должна обеспечивать значительную концентрацию ЛК и в то же время пролонгированность действия ЛВ, то $k_{ads} \geq k_{des}$. Соотношение $k_{det} \gg 1$ обеспечивает необратимость и быстроту детоксикации, тогда как k_{ph} целиком определяется химической природой ЛВ и видом патологии. Указанные соотношения зависят от природы поверхности и могут служить указателем при выборе направления ее модифицирования.

Особо подчеркнем, что описанные выше свойства лекарственных композитов на основе силикса, включающие пролонгированность, биодоступность и синергизм, позволяют значительно снизить дозы при сохранении терапевтического эффекта. Преимущества подобных лекарственных средств отвечают требованиям здравоохранения XXI века.

В обобщенном виде основные направления клинического применения силикса, уже освоенных медицинской практикой, можно представить следующей схемой:



Выводы

Проанализированы результаты исследований адсорбционных взаимодействий природных биоактивных оксикарбоновых соединений с поверхностью нанодисперсного кремнезема в зависимости от химической природы поверхности, адсорбата и растворителя. Утверждается, что в кислых средах адсорбционные комплексы образуются за счет водородных связей $\text{Si}-\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ или координационных $\text{Si}-\text{OH}\dots(\text{H})\text{O}-\text{R}$ (адсорбция обратима), а в щелочных доминируют координационные взаимодействия $-(\text{OH})\text{Si}\leftarrow\text{OR}$ (адсорбция необратима).

Эффективность адсорбции из растворителей определяется соотношением теплот адсорбции и сольватации. С ростом полярности и электронодонорной способности растворителя адсорбция уменьшается, поскольку теплота сольватации доминирует.

Результаты исследований термического разложения адсорбционных комплексов оксисоединений на поверхности кремнезема объясняются в предположении о соответствии структуры активационного переходного состояния и реактивного комплекса на поверхности.

Накопленный к настоящему времени более чем 20-летний опыт исследований и клинического применения силикса в качестве индивидуального лекарственного препарата и активного компонента различного рода и назначения биокомпозитов убедительно показал, что медицинские возможности препарата далеко не исчерпаны. Уникальные биохимические и фармакологические свойства силикса и композиционных лекарственных препаратов, созданных на его основе, позволяют охватить чрезвычайно широкий круг заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой и иммунной систем.

На очереди исследования силикса как средства профилактики и лечения патологий, вызванных неблагоприятными экологическими условиями, массовыми пищевыми, химическими и другими отравлениями. Нет сомнений, что силикс представляет мощное средство ликвидации последствий природных и экологических катастроф.

Автор благодарит коллег ст.н. сотр. канд. хим. наук В.Н. Барвинченко, ст.н. сотр. канд. хим. наук Н.А. Липковскую, ст.н. сотр. канд. хим. наук Т.В. Кулик, ст.н. сотр. канд. хим. наук О.А. Казакову, ст.н. сотр. канд. хим. наук Е.М. Пахлова, мл.н. сотр. О.В. Смирнову, мл.н. сотр. Т.В. Федянину за высокопрофессионально выполненные адсорбционные, спектральные и квантово-химические исследования, составившие основу настоящего обобщения.

Работа поддержана Украинским научно-техническим центром проект № 3832.

Литература

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наук. думка, 2003. – 416 с.
2. Химия поверхности кремнезема. В 2-х томах / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев: ИПФ Укр ИНТЭП, 2001. – 1370 с.
3. Чуйко А.А., Горлов Ю.И. Химия поверхности кремнезема. – Киев: Наук. думка., 1992. – 248 с.
4. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука, 1990. – 332 с.
5. Ковтюхова Н.И., Погорелый В.К. Адсорбция природных антрахинонов из растворов на поверхности кремнезема // Укр. хим. журн. – 1997. – Т.63, № 1 – 2. – С. 20 – 24.
6. Физико-химическое и клиническое обоснование эффективности лекарственных препаратов семейства фитосил / А.А. Чуйко, В.К. Погорелый, В.Н. Барвинченко, Н.А. Липковская, Н.И. Ковтюхова, В.В. Туров // Химия, физика и технология поверхности. – 1999. – Вып. 3. – С. 3 – 9.
7. Дослідження фізико-хімічних та клінічних властивостей лікарських композитів родини фітосил / О.О. Чуйко, В.К. Погорелый, В.М. Барвінченко, Н.О. Липковська, Н.І. Ковтюхова, В.В. Туров // Вісник держ. мед. ун-ту. – 1999. – №1. – С. 253 – 256.
8. Липковская Н.А., Погорелый В.К., Чуйко А.А. Сорбция природных фенольных соединений на дисперсных кремнеземах // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 7. – С. 44 – 47.

9. Айлер Р.К. Химия кремнезема. – М.: Мир, 1982. – 1127 с.
10. Min J, Meng-Xia X. Mutagenic activity of quercetin and related compounds // *J. Mol. Struct.* – 2004. – V. 692. – P. 71 – 84.
11. Yen G., Su H. Toxicity and biodegradation of quercetin // *J. Food Chem.* – 2005. – V. 89. – P. 379 – 386.
12. Shin K.M., Kim J.T. Park Y.M. Specific protein attachment to artificial membranes // *Biochem. Pharmacology.* – 2004. – V. 15. – P. 1228 – 1234.
13. Arakawa R., Hotta H. Structural dependence of flavonoid antioxidant properties // *J. Amer. Soc. Mass. Spectrom.* – 2004. – V. 15. – P. 1647 – 1658.
14. Trabelsi S., Tahas N, Abdehedi. Electrochemical behavior of caffeic acid // *Electrochim. Acta.* – 2004. – V. 49. – P. 1647 – 1656.
15. Van Besien E., Marques N.P. Molecular interactions and electronic spectra // *J. Mol. Struct.* – 2009. – V. 697. – P. 138 – 417.
16. Sanchez-Corbes C.S., Garsia-Ramos R.J. Photoinduced coupling and adsorption of caffeic acid on silver surface studied by surface-enhanced Raman spectroscopy // *Spectrochim. Acta.* – 1999. – V. 55. – P. 2935 – 2947.
17. Flarus H.T., Jablonska M. Study of hydrogen bond polarized IR spectra of cinnamic acid crystals // *J. Mol. Structure.* – 2004. – V. 707. – P. 97 – 104.
18. Чуев У.Н., Базилевский М.В. Молекулярные модели сольватации в полярных жидкостях // *Успехи химии.* – 2003. – Т. 72. – С. 827 – 851.
19. Cramer C.J., Truhlar D.G. Implicit solvation models: equilibria, structure, spectra and dynamics // *Chem. Rev.* – 1999. – Т. 99. – P. 2161 – 2173.
20. Кяйваряйнен А.И. Динамическое поведение белков в водной среде и их функции. – Л.: Наука. – 1980. – 272 с.
21. Влияние природы растворителя на адсорбционное взаимодействие коричной кислоты с диоксидом кремния / В.К. Погорельый, В.Н. Барвинченко, Е.М. Пахлов, О.В. Смирнова // *Коллоид. журн.* – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 201 – 205.
22. Адсорбция коричной и кофейной кислот на поверхности высокодисперсного кремнезема из разных растворителей / В.К. Погорельый, О.А. Казакова, В.Н. Барвинченко, О.В. Смирнова, Е.М. Пахлов, В.М. Гунько // *Коллоид. журн.* – 2007. – Т. 69, № 2. – С. 226 – 234.
23. Влияние сольватации и природы поверхности на адсорбцию коричной и кофейной кислот / В.К. Погорельый, О.А. Казакова, В.М. Гунько, В.Н. Барвинченко, Е.М. Пахлов, О.В. Смирнова // *Укр. хим. журн.* – 2007. – Т. 73, № 2. – С. 82 – 87.
24. Чуйко А.А., Барвинченко В.Н., Довбий О.А.. Адсорбционные взаимодействия биоактивных молекул с кремнеземом // *Химия, физика и технология поверхности.* – 2006. – Вып. 11 – 12. – С. 358 – 376.
25. Смирнова О.В. Адсорбция феноксикарбоновых кислот на модифікованій поверхні високодисперсного кремнезему // *Фізика і хімія твердого тіла.* – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 567 – 572.
26. Смирнова О.В. Адсорбция и десорбция феноксикарбоновых кислот на поверхности кремнезема // *Химия, физика и технология поверхности.* – 2007. – Т. 13. – С. 64–74.
27. Погорельый В.К., Барвинченко В.Н., Смирнова О.В. Влияние природы растворителя на адсорбционные взаимодействия коричной кислоты с диоксидом кремния // *Коллоид. журн.* – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 201 – 205.
28. Грагеров И.П., Погорельый В.К., Франчук И.Ф. Водородная связь и быстрый протонный обмен. – Киев.: Наук. думка, 1978. – 216 с.
29. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев-Ставрополь, 1993. – 259 с.

30. Киселев А.В., Лыгин В.И. Инфракрасные спектры поверхностных соединений. – М.:Наука, 1972. – 178 с.
31. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. – Л.: Химия, 1977. – 359 с.
32. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: ООО РИРЕГ, 1996. – 784 с.
33. Полимеры в фармации / Под ред. Генцовой А.И., Алюшина М.Т. – М.: Медицина, 1985. – 252 с.
34. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров.-М.: Наука, 1970. – 150 с.
35. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотрансформация ядов. – М.: Медицина, 1984. – 224 с.
36. Ліпковська Н.О., Барвінченко В.М., Погорелій В.К. Вплив β- циклодекстрину на властивості кверцетину у водних розчинах // Фарм. журн. – 2000. – N 6. – С. 66– 69.
37. Влияние комплексообразования с биополимерами на адсорбцию кверцетина кремнеземом / Т.В. Федянина, В.Н. Барвинченко, Н.А. Липковская, В.К. Погорелый // Коллоидн. журн. – 2008. – Т. 70, № 2. – С. 240 – 246.
38. Влияние комплексообразования рутина с биополимерами на адсорбционное взаимодействие с наноразмерными частицами диоксида кремния / Т.В. Федянина, В.Н. Барвинченко, Н.А. Липковская, В.К. Погорелый // Журн. физ. хим. – 2008. – Т. 82, № 10. – С. 1995 – 2001.
39. Влияние супрамолекулярных взаимодействий кверцетина с биополимерами на их адсорбцию на поверхности высокодисперсного кремнезема / Н.А. Липковская, В.Н. Барвинченко, В.К. Погорелый, Т.В. Сира // Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. – 2007. – Том 2. – С. 318 – 329.
40. Гидратация целлюлозы в присутствии кверцетина и органических растворителей / В.В. Туров, В.М. Гунько, В.Н. Барвинченко, А.А. Ругаль, А.А. Турова, Т.В. Федянина // Химия, физика и технология поверхности. – 2009. – Вып. 15. – С. 169– 180.
41. Гриценко О.М., Дегтярьов Л.С., Пилипчук Л.Б. Фізико-хімічні властивості та електронна будова кверцетину // Фарм. журн. – 1999. – № 2. – С. 34 – 37.
42. Кето-енольна прототропна таутомерія молекули кверцетина: квантово-хімічне дослідження / О.М. Гриценко, Л.Б. Пилипчук, Т.В. Богдан, Н.П. Максютіна // Фарм. журн. – 2003. – № 1. – С. 62 – 65.
43. Химия биорегуляторных процессов / Под ред В.П. Кухаря, А.И. Луйка. – Киев.: Наук. думка, 1991. – 368 с.
44. Dangles O., Dufour C., Bret S. Flavonol-serum albumin complexation. Two-electron oxidation of flavonols and their complexes with serum albumin // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. – 1999. – № 4. – P.737 – 744.
45. Binding of warfarin, salicylate, and diazepam to genetic variants of human serum albumin with known mutations / U. Kragh-Hansen, O. Brennan, M. Galliano, O. Sugita // Molec. Pharmacol. – 1990. – V. 37. – P. 238 – 242.
46. Семчиков Ю.Д., Жильцов С.Ф., Кацаева В.Н. Введение в химию полимеров. – М.: Высш. шк., 1998.- 151 с.
47. Штыков С.Н. Химический анализ в нанореакторах: основные понятия и применение // Журн. аналит. химии. – 2002. – Т. 57, № 10. – С. 1018 – 1028.
48. Штыков С.Н. Организованные среды – стратегия, основанная на принципах биоподобия в аналитической химии // Вісн. Харків. ун-ту. Хімія. – 2000. – Вип. 6 (29). – С. 9 – 14.

49. Мчедлов-Петросян Н.О., Лебідь В.І., Глазкова О.М. Коллоїдна хімія. – Харків, 2001. – 219 с.
50. Русанов А.И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. – Петербург: Химия, 1992. – 280 с.
51. Organized solutions. surfactants in science and technology/Ed. Friberg S.E., Lindman B. – N. Y.-Basel: Marcel Dekker, 1992. – 410 p.
52. Pelizzetti E., Pramauro E. Analytical applications of organized molecular assemblies // *Anal. Chim. Acta.* – 1985. – V.169, №13. – P. 1–29.
53. Physico-chemical properties of supramolecular complexes of natural flavonoids with biomacromolecules / V.M. Barvinchenko, N.O. Lipkovska, T.V. Fedyanina, V.K. Pogorelyi // *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications.* – Amsterdam. Springer. – 2009. P. 281 – 291.
54. TPD MS studies of several polyketides in solid state and adsorbed on silica surface / T.V. Kulik, N.P. Galagan, V.K. Pogoreliy, V.A. Pokrovskiy // *Adv. Mass Spectrometry, Proc. 15th Int. Mass Spectr. Conf.* – Chichester; Wiley,. – 2001. – V.15. – P. 491 – 492.
55. Pokrovskiy V.A., Galagan N.P., Kulik T.V. Non-isothermal decomposition of biomolecules studied by means of temperature-programmed desorption mass spectrometry // *Chemistry, physics and technology of surfaces.* – 2001. – Issues 4 – 6. – P. 332 – 347.
56. Studies of adsorbed phenothiazine antidotes by temperature-programmed desorption mass spectrometric analysis / T.V. Kulik, N.P. Galagan, V.V. Khrapak, V.A. Pokrovskiy // *Chemistry, physics and technology of surfaces.* – 2002. – Iss. 7. – P. 46 – 57.
57. Адсорбція та хімічні перетворення коричнеї кислоти на поверхні високодисперсного кремнезему / Т.В. Кулик, В.М. Барвінченко, Б.Б. Паляниця, О.В. Смірнова, В.К. Погорелый, О.О. Чуйко // *Доп. НАН України,* – 2006. – № 6. – С. 138 – 143.
58. Исследование взаимодействия коричной кислоты с поверхностью кремнезема методом десорбционной масс-спектрометрии / Т.В. Кулик, В.Н. Барвинченко, Б.Б. Паляниця, О.В. Смирнова, В.К. Погорелый, А.А. Чуйко // *Журн. физ. химии.* – 2007. – Т. 81, № 1. – С. 88 – 95.
59. Закономерности адсорбционных взаимодействий природных биоактивных молекул с поверхностью нанодисперсного кремнезема в лекарственных композициях / А.А. Чуйко, В.Н. Барвинченко, О.А. Довбий, Т.В. Кулик, Н.А. Липковская, В.К. Погорелый // *Химия, физика и технология поверхности.* – 2006. – Вып. 11/12. – С. 358 – 373.
60. Исследование взаимодействия кумаринов и их гетероциклических производных с поверхностью кремнезема методом десорбционной масс-спектрометрии / Т.В. Кулик, В.В. Ищенко, Б.Б. Паляниця, В.П. Хиля, К.С. Кулик, В.Н. Барвинченко, В.К. Погорелый // *Масс-спектрометрия.* – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 179 – 186.
61. Воронков М.Г., Милешкевич В.П., Южелевский Ю.А. Силоксановая связь. – Новосибирск: Наука, 1976. – 339 с.
62. Чуйко А.А., Пентюк А.А. Научные принципы создания лекарственных препаратов на основе дисперсного кремнезема / В кн.: *Научные основы разработки лекарственных препаратов.* – Харьков: Основа. – 1999, с. 35 – 51.
63. Чуйко А.А., Погорелый В.К., Трахтенберг И.М. Медицинские адсорбенты – проблема научная и прикладная // *Вес. фармакологии и фармации.* – 2003, № 12. – С. 16 – 20.
64. Курищук К.В., Пентюк А.А., Погорелый В.К. Энтеросорбент «Силикс». – Киев: Биофарма, 2003. – 20 с.

65. Чуйко А.А., Погорельый В.К. Медицинская химия нанодисперсного кремнезема // Химия, физика и технология поверхности. – 2006. – Вып. 11/12. – С.346-357.
66. Пентюк А.А., Погорельый В.К., Чуйко А.А. Лекарственные свойства энтеросорбента силикс // Мед. химия. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 95 – 100.
67. Chuiko O.O., Pentyuk O.O., Pogorely V.K. Enterosorbent silics. Properties and clinical applications // Coll. Silica: fundamentals and application. – 2005. – V. 13. – P. 177 – 187.
68. Цендра О.Н., Лобанов В.В., Погорельый В.К. Квантово-химическое исследование контактного взаимодействия биомембраны с кремнеземом. В сб. физическая химия: поиски, успехи, перспективы. – Киев; Изд-во КГУ, с. 112 – 116.
69. Геращенко И.И., Ильченко А.В., Пентюк А.А. Перспективы создания лекарств на основе высокодисперсного кремнезема // Физика, химия и технология поверхности. – 1999. Вып. 3. – С. 10 – 14.

PATTERNS OF ADSORPTION OF NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS ON THE SURFACE OF SILICA NANODISPERSED

V.K. Pogoreliy

*Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine
General Naumov street 17, 03164, Kyiv-164*

As a result of complex physico-chemical studies conducted by the Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine name A.A. Chuiko a enterosorbent Silics (high disperse silica) has been developed and introduced into medicinal practice. At present article are being described for application of Silics as an individual medicinal preparation of sorbtive active and as active basis for a novel generation of nanocomposite drugs.

The regularities of natural bioactive molecule adsorption onto surface silica are analysed. Depending on solvent polarity, adsorbate and adsorption complexes structure and mechanism of their formation are established. The mechanisms of bioactive molecules adsorption, chemisorption and thermal transformations on a silica surface are proposed. The kinetic scheme of chemical reactions of composite herbal medicines is represent.

ЗАКОНОМІРНОСТІ АДСОРБЦІЇ ПРИРОДНИХ БІОАКТИВНИХ СПОЛУК НА ПОВЕРХНІ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ

В.К. Погорелый

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова 17, 03164, Київ-164*

Проаналізовані та узагальнені результати комплексних фізико-хімічних досліджень взаємодії природних біоактивних молекул флавоноїдів, поліфенолів та оксикарбонових кислот з поверхнею нанодисперсного кремнезему. Встановлені загальні закономірності залежності адсорбції від природи розчинника, адсорбату та структури поверхні. Запропоновані механізми адсорбції біомолекул та їх термічного розкладу на поверхні кремнезему. Обговорені кінетичні схеми реакції та фармакодинаміки лікарських фітокомполімерів на основі ентеросорбенту Силиксу.