

PACS numbers: 68.43.Hn, 78.30.-j, 78.66.Vs, 81.05.Je, 81.07.Pr, 81.20.Rg, 82.70.Rr

Механосорбционное модифицирование высокодисперсного кремнезёма 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой, 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимид-азолом и 5-нитрофуурола семикарбазоном

А. Л. Габчак, Л. Н. Носач, Е. Ф. Воронин

*Інститут хімії поверхності НАН України,
ул. Генерала Наумова, 17,
03164 Київ, Україна*

Методом ІК-спектроскопії досліджено вплив механічної обробки сумішей високодисперсного кремнезёма ($S_{уд} = 230 \text{ м}^2/\text{г}$) з лікарственными речовинами, — 2-(4-изобутилфенил)пропионовою кислотой (ібупрофен), 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазолом (метронидазол) та 5-нитрофуурола семикарбазоном (фурацилін), — на їх взаємодію з сорбентом. Показана реалізація всіх можливих способів взаємодії лікарственных речовин з кремнезёмом: 1) утворення гомогенної механічної суміші (фурацилін), 2) часткова адсорбція (метронидазол) та 3) повний перехід препарату з конденсованого стану на поверхню (ібупрофен). Зазначено, що здатність досліджених сполук до адсорбційної взаємодії в умовах механічної активації корелює з їх розчинністю в етанолі.

Методом ІЧ-спектроскопії досліджено вплив механічної обробки сумішей високодисперсного кремнезёму ($S_{шт} = 230 \text{ м}^2/\text{г}$) з лікарськими речовинами, — 2-(4-изобутилфенил)пропионовою кислотой (ібупрофен), 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазолом (метронидазол) та 5-нитрофуурола семикарбазоном (фурацилін), — на їх взаємодію з сорбентом. Показано реалізацію всіх можливих способів взаємодії лікарських речовин з кремнезёмом: 1) утворення гомогенної механічної суміші (фурацилін), 2) часткова адсорбція (метронидазол) та 3) повний перехід препарату з конденсованого стану на поверхню (ібупрофен). Зазначено, що здатність досліджених сполук до адсорбційної взаємодії в умовах механічної активації корелює з їх розчинністю в етанолі.

The effect of mechanical treatment of mixtures of highly-refined silica ($S_{sp} = 230 \text{ м}^2/\text{г}$) with pharmaceutical substances—ibuprofen, metronidazole and furacin—on their interaction with sorbent (silica surface) is studied by IR spectroscopy. The realization of all possible types of interaction of drugs

with silica surface is shown: 1) the formation of homogeneous mechanical mixture (furacin); 2) partial adsorption (metronidazole); 3) full transfer of drug from condensed state to the surface (ibuprofen). As noted, the ability of studied compounds to adsorption in the conditions of mechanical treatment correlates with their solubility in ethanol.

Ключевые слова: высокодисперсный кремнезём, механосорбционное модифицирование, ибупрофен, метронидазол, фурацилин.

(Получено 26 сентября 2006 г.)

1. ВВЕДЕНИЕ

Измельчение твердых лекарственных веществ является одной из основных технологических операций при изготовлении лекарственных препаратов. В процессе совместной механической обработки твердых смесей происходят измельчение и эффективное смешение компонентов. При этом возможна также адсорбция одного вещества на поверхности другого [1].

Высокодисперсный кремнезём широко применяется у фармации не только как вспомогательное вещество при создании лекарственных препаратов, а и как субстанция, то есть вещество, которое проявляет лечебный эффект. В настоящее время высокодисперсный кремнезём рассматривается как перспективный активный компонент в комбинированных лекарственных препаратах [2].

Одним из эффективных способов получения комбинированных препаратов является механосорбционное модифицирование поверхности высокодисперсного кремнезёма биологически-активными соединениями (БАС). Поэтому целью настоящей работы было исследование взаимодействия высокодисперсного кремнезёма с 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислотой, 1-(β -оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазолом и 5-нитрофуурола семикарбазоном в условиях механической активации. Указанные соединения используются как лекарственные препараты соответственно под названиями ибупрофен, метронидазол и фурацилин [3].

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

В качестве сорбента был использован высокодисперсный кремнезём с удельной поверхностью $230 \text{ м}^2/\text{г}$ и размером первичных частичек $\sim 12 \text{ нм}$. Главными сорбционными центрами кремнезёма являются свободные силанольные группы, которые равномерно располагаются на поверхности. В ИК-спектре они проявляются в виде полосы поглощения 3750 см^{-1} [4]. Поэтому степень возмущения силанольных групп в результате взаимодействия с модификатором характе-

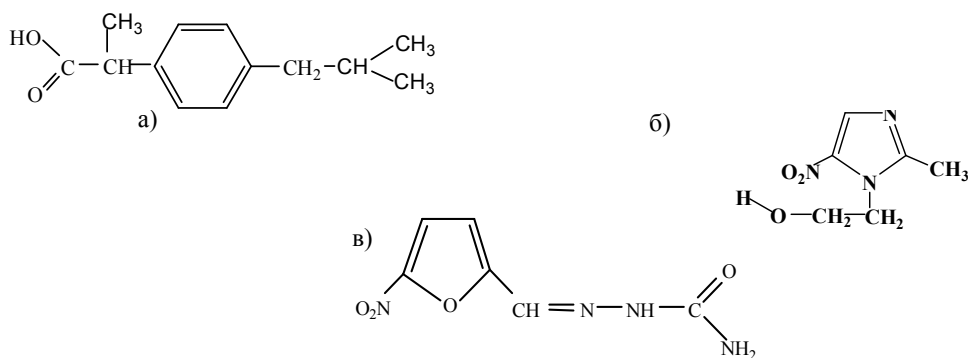


Рис. 1. Структурные формулы: *a* — 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, *б* — 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола, *в* — 5-нитрофуурола семикарбазона.

ризует степень покрытия поверхности кремнезёма.

Ибупрофен, метронидазол и фурацилин, формулы которых приведены на рис. 1, использовались фармацевтической чистоты.

Механическая обработка смесей высокодисперсного кремнезёма с исследуемыми БАС проводилась в шаровой мельнице и микровиброизмельчителе. Содержание БАС в смеси составляло 0,6 ммоль на 1 г кремнезёма, что соответствует концентрации свободных силанольных групп [5].

ИК-спектральные исследования проводились на спектрометре с Фурье-преобразованием «Термо-Николет» (Nicolet Instrument Corporation, США). Образцы исследуемых порошков кремнезёма прессовали в специальной пресс-форме в виде тонких пластинок размером 8×28 мм и массой 20±0,5 мг.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Полное покрытие поверхности биологически-активным соединением в результате механической активации происходит при совместном помолу высокодисперсного кремнезёма и ибупрофена.

После 5-минутной обработки смеси кремнезём-ибупрофен в микровиброизмельчителе в ИК-спектре образца наблюдается исчезновение полосы поглощения свободных силанольных групп 3750 см^{-1} и появление полос поглощения в диапазонах $2500\text{--}2700$, $2800\text{--}3100$ и $1300\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ (рис. 2), которые характеризуют сорбированные молекулы ибупрофена. Полученный ИК-спектр идентичен спектрам образцов кремнезёма, модифицированных ибупрофеном из жидкой фазы с использованием метода импрегнации [6]. Это позволяет считать, что адсорбция ибупрофена на поверхности кремнезёма происходит за счёт образования водородных связей между

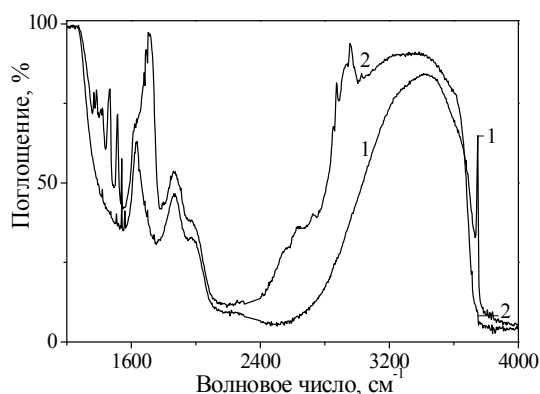


Рис. 2. ИК-спектры высокодисперсного кремнезёма после механической обработки: 1 — чистого, 2 — с ибупрофеном (0,6 ммоль/г).

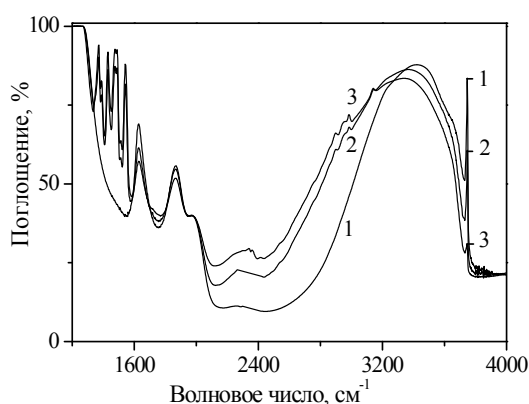


Рис. 3. ИК-спектры высокодисперсного кремнезёма после механической обработки: 1 — чистого, 2 — в смеси с метронидазолом (0,6 ммоль/г) и 3 — в смеси с метронидазолом в атмосфере этанола.

карбонильным атомом кислорода и водородом силанольной группы. Присутствие в ИК-спектре полос в области $2500\text{--}2700\text{ см}^{-1}$, которые соответствуют образованию димеров молекул ибупрофена [6], свидетельствует о наличии латеральных взаимодействий между ними в поверхностном монослое.

Аналогичная обработка смеси кремнезём–метронидазол приводит только к частичной адсорбции БАС. Степень покрытия поверхности метронидазолом, рассчитанная из соотношений оптических плотностей полосы 3750 см^{-1} до и после адсорбции (соответственно D_0 и D) по формуле: $\Theta = 1 - D/D_0$, где $D = \lg I_0/I$, а I_0 и I — интенсивности соответственно проходящего ИК-излучения («базисная линия») и в максимуме полосы 3750 см^{-1} [7], составила 56% (рис. 3,

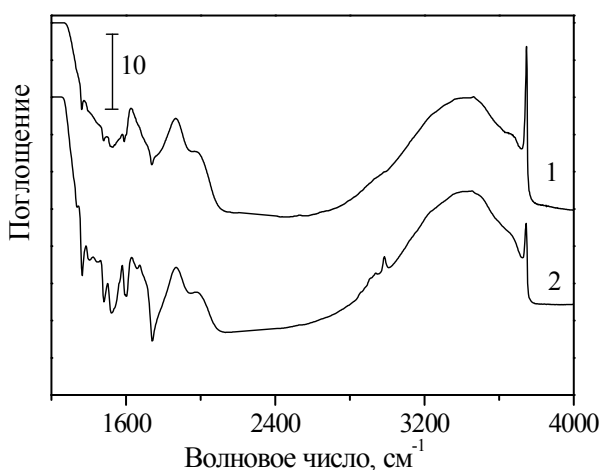


Рис. 4. ИК-спектры высокодисперсного кремнезема после механической обработки: 1 — в смеси с фурацилином (0,6 ммоль/г), 2 — в смеси с фурацилином в атмосфере этанола (3).

кр. 2). То есть примерно половина метронидазола, по-прежнему, находится в виде отдельной фазы.

Такое отличие во взаимодействии метронидазола и ибупрофена с поверхностью кремнезёма в условиях механической активации обусловлено различиями их межмолекулярных взаимодействий в конденсированном состоянии. Так, если кристаллы ибупрофена состоят из димеров, образованных за счёт водородных связей между карбоксильными группами молекул, которые связаны слабыми ван-дер-ваальсовыми силами, то кристаллическая структура метронидазола обусловлена образованием прочных водородных связей между гидроксильной группой одной молекулы и атомом азота кольца в положении 3 другой [8].

Как известно, одним из наиболее эффективных способов ослабления межмолекулярных взаимодействий является сольватация молекул [9]. Поэтому механическую обработку смеси кремнезём–метронидазол провели в атмосфере, которая содержала 30% (от массы кремнезёма) растворителя — этанола. Степень покрытия поверхности метронидазолом в результате этого достигла примерно 95% (рис. 3, кр. 3). При повышении содержания этанола в атмосфере до 50% от массы кремнезёма и механической обработке смеси в шаровой мельнице получено полное покрытие поверхности.

ИК-спектр смеси кремнезём–фурацилин после механической обработки практически не отличается от спектра чистого кремнезёма (рис. 4, кр. 1). Наличие интенсивной полосы 3750 см^{-1} свидетельствует о том, что фурацилин находится в виде отдельной фазы и не взаимодействует с поверхностью кремнезёма, а незначительное по-

глошение в области 1300–1600 см⁻¹ обусловлено его более дисперсным состоянием, чем до механической обработки.

После механической обработки такой смеси в атмосфере этанола (50% от массы сорбента) наблюдается снижение интенсивности полосы 3750 см⁻¹ примерно вдвое (рис. 4, кр. 2), однако полного покрытия поверхности кремнезёма фурацилином достичь не удаётся. Такое поведение фурацилина, по-видимому, обусловлено низкой способностью к сольватации, чем и объясняется его незначительная растворимость в этаноле.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализованы возможные способы взаимодействия лекарственных веществ с высокодисперсным кремнезёмом в условиях механической активации в воздушной среде: образование гомогенной механической смеси (фурацилин), частичную адсорбцию (метронидазол) и полный переход препарата из конденсированного состояния на поверхность (ибупрофен). Склонность указанных БАС к адсорбционному взаимодействию в условиях механической активации коррелирует с их растворимостью в этаноле.

Проведение механической активации в атмосфере, дополнительно содержащей пары растворителя, способствует адсорбционному взаимодействию исследуемых соединений с поверхностью кремнезёма.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Терликовский, В. Ю. Третинник, *Физ.-хим. механика и лиофильность дисперс. систем*, **19**: 79 (1988).
2. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния* (Ред. А. А. Чуйко) (Киев: Наукова думка: 2003).
3. *Лекарственные средства* (Харьков: Торсинг: 1997).
4. А. В. Киселев, В. И. Лыгин, *Инфракрасные спектры поверхностных соединений* (Москва: Наука: 1972).
5. *Химия поверхности кремнезёма* (Ред. А. А. Чуйко) (Киев: УкрИНТЭИ: 2001), ч. 1.
6. В. М. Гунько, С. В. Михаловский, М. Мелилло, Е. Ф. Воронин, *Теор. эксп. химии*, **40**, № 3: 133 (2004).
7. Н. В. Гузенко, Е. М. Пахлов, Н. А. Липковская, Е. Ф. Воронин, *Журн. прикл. химии*, **74**, № 12: 1957 (2001).
8. Р. Моррисон, Р. Бойд, *Органическая химия* (Москва: Мир: 1974).
9. К. Райд, *Курс физической органической химии* (Москва: Мир: 1972).