

Модифицированные мезопористые диоксиды кремния как носители антикоагулянта варфарин: влияние химической природы матрицы, температуры и pH среды на адсорбционные свойства диоксидов кремния

Е. В. Парфенюк, Е. С. Долинина, Н. С. Романова, М. И. Власенкова

Исследована адсорбционная способность модифицированных мезопористых материалов диоксида кремния по отношению к антикоагулянту варфарин в температурном интервале 293 – 325 К при pH 1,6 и 7,4. Модифицирование метильными, фенильными и меркаптопропильными группами осуществлено методом прививки. Обнаружено, что синтезированные материалы адсорбируют варфарин при pH 1,6, но в нейтральной среде адсорбция пренебрежимо мала, что связано pH-зависимой структурной изомеризацией варфарина, а также с зарядом поверхности диоксидов кремния. Показано, что адсорбционные емкости фенил- и меркаптопропилмодифицированных материалов при pH 1,6 по отношению к варфарину близки и уменьшаются с ростом температуры. Рассчитанные термодинамические параметры адсорбции указывают на доминирующий вклад специфических взаимодействий в энергию связывания варфарина с поверхностями этих материалов. Адсорбционная емкость метилмодифицированного диоксида кремния резко увеличивается с ростом температуры, что указывает на основную роль гидрофобных взаимодействий при адсорбции варфарина.

Ключевые слова: мезопористый диоксид кремния, адсорбция, варфарин, адсорбционная емкость, адсорбционные взаимодействия, термодинамика адсорбции.

Введение

Разработка систем доставки лекарственных препаратов на основе частиц пористых материалов — в настоящее время интенсивно развивающееся направление, решающее задачи материаловедения, биохимии, фармакологии, которое позволяет создать инновационные лекарственные препараты с улучшенными фармакологическими и потребительскими свойствами. Правильно подобранная система доставки может устранить недостатки и неудобства, связанные с применением традиционных лекарственных форм, например, повысить растворимость малорастворимого лекарственного вещества [1, 2], обеспечить адресную доставку его в клетки-мишени [3], заставить лекарственное вещество высвободиться в биологическую среду по определенному закону в течение длительного времени [4, 5] и т.д. Все

это приводит к увеличению биодоступности лекарственного вещества, улучшению режима дозирования, снижению побочных эффектов.

Нетоксичность и биodeградируемость, устойчивость к атакам микроорганизмов являются фундаментальными биологическими требованиями к материалу-носителю лекарственного вещества. Как показали многочисленные исследования, пористые частицы коллоидного диоксида кремния обладают этими свойствами [6 – 8] и поэтому часто рассматривают в качестве носителей для разнообразных лекарственных веществ [1 – 5, 9, 10]. Следует отметить, что коллоидный диоксид кремния признан в России и во всем мире безопасной пищевой добавкой [11, 12] и уже давно используется как вспомогательное вещество в различных лекарственных препаратах. В этом качестве диоксид кремния является инертным по отношению к активному веществу препарата и

служит разрыхлителем или поглотителем влаги. Однако при создании системы доставки диоксид кремния как носитель взаимодействует с лекарственным веществом, образуя композит. Именно благодаря этим взаимодействиям лекарственное вещество в составе композита может обладать свойствами, в значительной степени отличающимися от его свойств в свободном состоянии. Управляя этими взаимодействиями с помощью разных факторов (например, химические свойства поверхности, параметры пористой структуры материала, pH среды и т.д.), можно создать композит с заданными функциональными свойствами.

Варфарин — это эффективный антикоагулянт непрямого действия, широко применяемый во всем мире для лечения заболеваний, связанных с повышенной свертываемостью крови, которые часто приводят к летальному исходу. Однако серьезный недостаток этого лекарственного препарата заключается в его неудовлетворительной фармакокинетике. Это проявляется в том, что варфарин обладает очень узким терапевтическим окном, то есть его терапевтический эффект наступает только в очень узком интервале концентраций его фармакологически активной формы. Если концентрация активной формы в плазме превышает терапевтическую, это грозит развитием кровотечений и некроза тканей и органов, а если концентрация не достигает терапевтической — появляется угроза тромбообразования [13, 14]. При этом огромное влияние на колебания концентрации варфарина в крови оказывает поступление в кровь других лекарственных веществ или витамина К, источником которого являются пищевые продукты. Применение варфарина также осложнено тем, что его антикоагуляционный эффект наступает с задержкой в несколько дней. Это тоже вызывает значительные флуктуации концентрации препарата в плазме [13, 14].

Предполагается, что иммобилизация варфарина в пористую матрицу диоксида кремния позволит

защитить варфарин от нежелательных взаимодействий и улучшить его фармакокинетику.

Одним из наиболее простых и часто используемых методов иммобилизации и получения композитов лекарственных веществ с пористым диоксидом кремния является метод адсорбции. Образование композита происходит за счет адсорбционных взаимодействий вещества с функциональными группами на поверхности частиц и на стенках пор. Количество адсорбированного вещества и энергия взаимодействия его с носителем определяется, главным образом, следующими факторами: параметрами пористой структуры носителя, химической природой его поверхностных функциональных групп, свойствами среды, из которой происходит адсорбция. Как показывают литературные данные, размер пор носителя должен соответствовать размеру молекул адсорбирующегося вещества. Слишком маленькие поры не позволяют осуществить эффективную “загрузку” препарата [29, 30], тогда как слишком большие поры могут способствовать слишком быстрому вымыванию препарата из матрицы носителя [15, 16]. Согласно [17], размер молекулы варфарина составляет $1,2 \times 0,8$ нм. Поэтому мезопористые материалы диоксида кремния являются наиболее подходящими для эффективной адсорбции.

Структурные изомеры молекулы варфарина приведены на рис. 1. Как видно из рисунка, молекула варфарина многофункциональна и содержит ароматические, протонодонорные, протоноакцепторные и гидрофобные группы. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что модифицирование поверхности является мощным средством воздействия на количество адсорбированного вещества (загрузку композита) в матрицу диоксида кремния, на энергию взаимодействия матрицы с лекарственным веществом, а, значит, на скорость его высвобождения [18–21]. Так, например, результаты работ [18, 19] свидетельствуют о том, что введение на поверхность мезопористых материалов кремне-

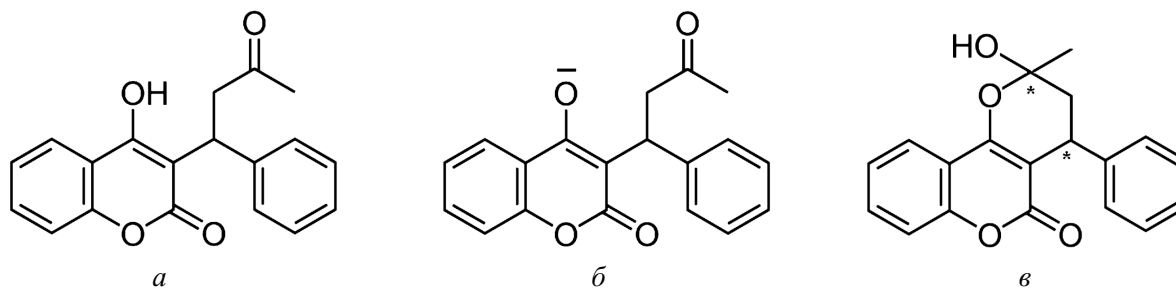


Рис. 1. Структурные изомеры варфарина: а — открытоцепочечная нейтральная форма; б — открытоцепочечная депротонированная форма; в — циклические гемикетальные формы (Хиральные центры помечены звездочкой).

зема МСМ-41 и SBA-15 аминопропильных групп привело к значительному увеличению количества адсорбированного ибурофена и замедлению скорости его высвобождения, что объясняется взаимодействиями между поверхностными аминогруппами и карбоксильными группами лекарственного препарата.

Огромное влияние на адсорбцию амфифильных веществ на материалах диоксида кремния оказывает pH среды, из которой осуществляется адсорбция [20, 22, 23]. Это связано с тем, что лекарственные вещества часто являются слабыми органическими электролитами, и изменение pH среды может привести к ионизации их кислотных-основных групп. С другой стороны, pH среды влияет на поверхностный заряд частиц диоксида кремния. В результате с изменением кислотных-основных свойств среды может преобразовываться природа адсорбционных взаимодействий.

Цель представленной работы — изучение влияния химической природы поверхности мезопористых материалов диоксида кремния, а также pH среды на их адсорбционные свойства по отношению к антикоагулянту варфарин; выбор материала, связывающего антикоагулянт в наибольшем количестве и наиболее прочно. Данные исследования являются частью разработки новой лекарственной формы антикоагулянта варфарин с улучшенными фармакологическими и потребительскими свойствами.

Экспериментальная часть

Материалы

Тетраэтоксисилан (ТЭОС) (Химмед, Россия), метилтриэтоксисилан (МТЭОС) (Across, 98 %), фенилтриметоксисилан (ФТМОС) (Acros, 85 %), 3- меркаптопропилтриметоксисилан (МПТМОС) (Aldrich, 95 %), D-фруктоза (Across, 99 %), варфарин (4-гидрокси-3-(оксо-1-фенилбутил)кумарин (Fluka), этанол (95 %) использовали без дополнительной очистки. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (Химмед, чда) и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (химмед, хч) применяли для приготовления буферной смеси с pH 7,4, глицин (Sigma-Aldrich, > 99 %), NaCl (Химмед, чда) и соляную кислоту (Across, 37%) — для приготовления буферной смеси с pH 1,6. Буферные растворы готовили на основе бидистиллята с добавлением этанола (10 об. %) для увеличения растворимости варфарина.

Синтез немодифицированного мезопористого диоксида кремния

Немодифицированный диоксид кремния (НМДК), который служил основой для прививки органических

функциональных групп, был синтезирован золь-гель методом с использованием HCl в качестве катализатора в присутствии моносахарида D-фруктозы, служившей агентом, формирующим поры, как описано в [24]. Для этого в золь, образованный в результате кислого гидролиза ТЭОС в смеси вода-этанол, добавляли 50 % раствор моносахарида в воде. После гелеобразования и сушки при комнатной температуре в течение 2 дней прозрачный монолитный материал разминали в ступке до порошкообразного состояния и промывали горячей водой с последующим центрифугированием 5 раз для удаления моносахарида, а затем сушили при 373 К. ИК-Фурье спектры свидетельствовали о полном удалении фруктозы из образца.

Синтез модифицированных мезопористых диоксидов кремния

Введение органических функциональных групп (метильных, фенильных, меркаптопропильных) в матрицу НМДК осуществляли методом прививки. Для этого к суспензии НМДК в этаноле добавляли модификатор в соотношении НМДК : модификатор = 3:1. Смесь перемешивали 20 ч, а затем осадок отделяли центрифугированием, промывали 2 раза этанолом и высушивали. Полученные метил-, фенил-, и меркаптопропилмодифицированные образцы будут обозначаться как ММДК, ФМДК и МПМДК, соответственно.

Методы исследования

Низкотемпературная адсорбция/десорбция азота

Изотермы адсорбции/десорбции азота были измерены на анализаторе Nova Series 1200e analyzer (Quantachrome Instruments, США). Перед измерениями образцы высушивали при температуре 423 К в вакууме в течение 1 суток. Площадь удельной поверхности была рассчитана с использованием BET (Brunauer – Emmett – Teller) метода. Объем пор и их средний размер были рассчитаны с использованием ВЖН (Barrett – Joyner – Halenda) модели из десорбционной ветви изотермы.

ИК-Фурье спектроскопия

ИК-Фурье спектры записывали на Avatar 360 FT-IR ESP спектрометре в диапазоне $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$. Для исследования использовали образцы в виде таблеток, приготовленных на основе KBr.

Таблица 1

Параметры пористой структуры модифицированных диоксидов кремния

Диоксид кремния	Удельная поверхность, $\text{м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$	Общий объем пор, $\text{см}^3 \cdot \text{г}^{-1}$	Средний диаметр пор, нм	Дзета-потенциалы, мВ*	
				pH 1,6	pH 7,4
ФМДК	407 ± 4	$0,23 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,1$	$-16,1 \pm 0,3$
ММДК	404 ± 4	$0,23 \pm 0,01$	$3,2 \pm 0,1$	$13,2 \pm 0,3$	$-20,3 \pm 0,4$
МПМДК	432 ± 4	$0,25 \pm 0,01$	$3,1 \pm 0,1$	$11,1 \pm 0,2$	$-15,9 \pm 0,3$

*В буферном растворе, содержащем 10 об. % этанола.

Определение дзета-потенциала частиц диоксидов кремния

Электрокинетические потенциалы (дзета-потенциалы) частиц синтезированных материалов диоксида кремния в буферных растворах с pH 1,6 и 7,4, содержащих 10 об. % этанола, были определены на анализаторе Zetasizer Nano (Malvern Instruments Ltd.) как среднее из пяти измерений.

Методика эксперимента по адсорбции

Раствор варфарина данной концентрации и pH разливали в стеклянные герметично закрывающиеся бюксы (по 20 мл в каждый). В каждый бюкс добавляли навеску порошка диоксида кремния (0,04 г) и помещали в термостат. Приготовленные суспензии перемешивали в течение 5 ч для достижения адсорбционного равновесия. Из каждого бюкса отбирали пробу (5 мл), и после центрифугирования в течение 15 мин при 10000 об./мин спектрофотометрически определяли концентрацию варфарина в надосадочном растворе на спектрометре Agilent 8453, используя калибровочный график. Начальную концентрацию варфарина варьировали в интервале $4,2 - 15,0 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Равновесное количество адсорбированного варфарина рассчитывали по уравнению:

$$q_{\text{равн}} = \frac{(C_0 - C_{\text{равн}})V}{m}, \quad (1)$$

где $q_{\text{равн}}$ — количество адсорбированного варфарина, C_0 и $C_{\text{равн}}$ — концентрации варфарина в растворе до и после адсорбции, соответственно, V — объем раствора, m — масса адсорбента. Оцененная погрешность в определении $q_{\text{равн}}$ составила не более 3 %. Адсорбция варфарина на мезопористых материалах диоксида кремния была измерена в буферных растворах с pH 1,6 и 7,4, содержащих 10 об. % этанола (для увеличения растворимости варфарина).

Результаты и обсуждение

Характеристики синтезированных материалов диоксида кремния

Характеристики пористой структуры синтезированных материалов диоксида кремния представлены на рис. 2 и в табл. 1. Как видно из данных табл. 1,

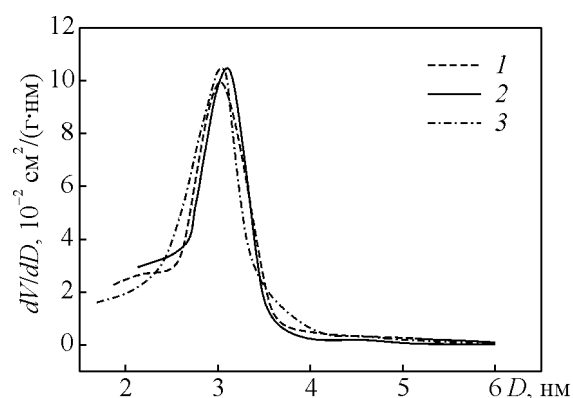


Рис. 2. Распределение пор по размерам для модифицированных мезопористых диоксидов кремния: 1 — ФМДК, 2 — МПМДК, 3 — ММДК.

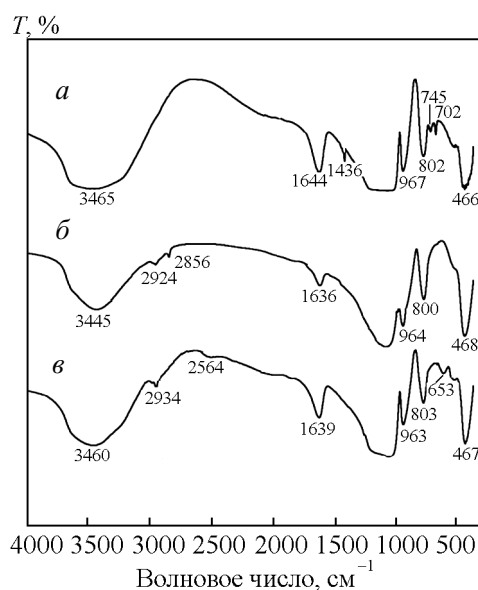


Рис. 3. ИК-Фурье спектры модифицированных мезопористых диоксидов кремния: а — ФМДК, б — ММДК, в — МПМДК.

все модифицированные диоксиды кремния являются мезопористыми, обладают высокой удельной поверхностью и объемом пор. Синтезированные материалы обладают узким распределением пор по размерам.

Введение органических функциональных групп в матрицу диоксида кремния отражается на ИК-Фурье спектрах, представленных на рис. 3. Спектры всех модифицированных материалов содержат полосы, характерные для матрицы диоксида кремния [25, 26]: полосы в области $3465 - 3445 \text{ см}^{-1}$ относятся к валентным колебаниям связанных и свободных силанольных групп и адсорбированных молекул воды, полосы в области $1644 - 1636 \text{ см}^{-1}$ связаны с деформационными колебаниями адсорбированных молекул воды, полосы в области $1100 - 1000 \text{ см}^{-1}$ относят к асимметричным валентным колебаниям силоксановой связи $\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$, полосы в области $967 - 963 \text{ см}^{-1}$ — к деформационным колебаниям силанольных групп, а полосы в области $803 - 800 \text{ см}^{-1}$ — к симметричным валентным колебаниям связей $\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$, полосы при $468 - 466 \text{ см}^{-1}$ связаны с деформационными колебаниями этих связей. В спектре ФМДК появляется полоса при 1436 см^{-1} , которая может быть отнесена к валентным колебаниям $\text{C} = \text{C}$ ароматического кольца [27], а полосы при 745 и 702 см^{-1} относят к внеплоскостным деформационным колебаниям $\text{C} - \text{H}$ связи фенильных колец [27]. Полосы при 2924 и 2856 см^{-1} , связанные с асимметричными и симметричными валентными колебаниями связи $\text{C} - \text{H}$ алкильных групп [28] в спектре ММДК свидетельствуют о наличии в матрице диоксида кремния метильных групп. Очень слабую полосу при 2564 см^{-1} и полосу при 653 см^{-1} относят к валентным колебаниям связи $\text{S} - \text{H}$ и колебаниям связи $\text{C} - \text{S}$ [28] меркаптопропильных групп в спектре МПМДК. О введении меркаптопропильных групп в матрицу диоксида кремния свидетельствует также полоса при 2934 см^{-1} (асимметричные колебания связи $\text{C} - \text{H}$ [28]).

Адсорбционная емкость диоксидов кремния по отношению к варфарину

Адсорбция варфарина на синтезированных материалах была изучена экспериментально при pH 1,6 и pH 7,4. Однако в нейтральной среде изотермы адсорбции получить не удалось, так как адсорбция варфарина при этих условиях пренебрежимо мала.

Экспериментально полученные изотермы адсорбции варфарина на синтезированных материалах диоксида кремния при pH 1,6 были описаны с помощью трех наиболее часто применяемых моделей:

Лэнгмюра [29] —

$$q_{\text{равн}} = \frac{q_{\text{макс}} K_L C_{\text{равн}}}{1 + K_L C_{\text{равн}}}, \quad (2)$$

Фрейндлиха [30] —

$$q_{\text{равн}} = K_F C_{\text{равн}}^{1/n}, \quad (3)$$

Лэнгмюра – Фредлиха (Сипса) [31] —

$$q_{\text{равн}} = \frac{q_{\text{макс}} K_C C_{\text{равн}}^{1/n}}{1 + K_C C_{\text{равн}}^{1/n}}, \quad (4)$$

где $q_{\text{макс}}$ — максимальная адсорбционная емкость поверхности, n — показатель гетерогенности поверхности, K_L , K_F , K_C — константы Лэнгмюра, Фрейндлиха, Сипса. Модель Лэнгмюра описывает монослойную адсорбцию на энергетически равноценных адсорбционных центрах, модель Фрейндлиха — адсорбцию на энергетически гетерогенной поверхности с экспоненциальным распределением адсорбционных центров по энергии. Модель Сипса представляет собой комбинацию двух первых моделей и способна моделировать как гомогенные, так и гетерогенные поверхности, позволяя рассчитать одновременно максимальную адсорбционную емкость и показатель гетерогенности адсорбента и константу связывания адсорбата с адсорбентом. В качестве примера, на рис. 4 приведено описание указанными тремя моделями изотермы адсорбции варфарина на ФМДК в кислой среде при 293 К. Как видно из рис. 4, модель Сипса наиболее адекватно описывает экспериментально полученные данные (коэффициент корреляции $R^2 > 0,999$). Подобный результат был получен при описании изотерм адсорбции на остальных диоксидах кремния практи-

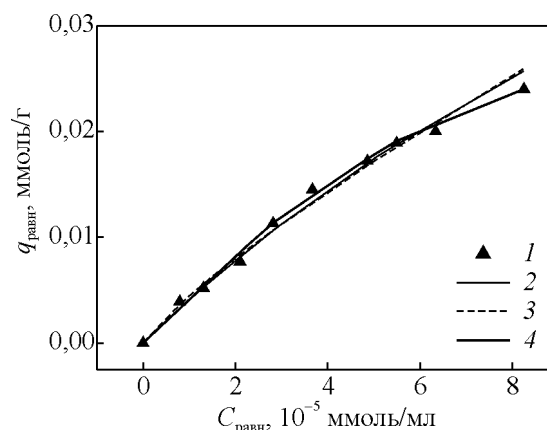


Рис. 4. Описание изотермы адсорбции варфарина на ФМДК при pH 1,6 и температуре 293 К моделями: 2 — Лэнгмюра, 3 — Фрейндлиха, 4 — Сипса, 1 — экспериментальные данные.

чески при всех температурах. Применимость моделей была также оценена путем расчета нормализованных стандартных отклонений экспериментальных величин $q_{\text{равн эксп}}$ от рассчитанных $q_{\text{равн расч}}$ по моделям Ленгмюра, Сипса, Фрейндлиха согласно уравнению:

$$\Delta q_{\text{равн}} = 100 \cdot \sqrt{\frac{\sum \left[\frac{q_{\text{равн эксп}} - q_{\text{равн расч}}}{q_{\text{равн эксп}}} \right]^2}{n-1}}, \quad (5)$$

где n — число экспериментальных точек на изотерме адсорбции. Величины $\Delta q_{\text{равн}}$ составили при описании моделью Ленгмюра 3,14 – 5,10 %, моделью Фрейндлиха — 4,15 – 6,26 %, моделью Сипса — 1,09 – 2,10 % для разных адсорбентов и при различных температурах.

Поэтому приведенные на рис. 5 адсорбционные емкости материалов по отношению к варфарину были рассчитаны по модели Сипса. Как следует из рис. 5, адсорбционные емкости синтезированных материалов ($q_{\text{макс}}$) при pH 1,6 и пониженных температурах (293 – 298 К) уменьшаются в ряду: ФМДК > МПМДК > ММДК. Однако с ростом температуры (от 298 К до 325 К) порядок меняется на ММДК >> МПМДК > ФМДК.

Учитывая данные, приведенные в табл. 1, следует отметить, что адсорбционная емкость материалов диоксида кремния определяется прежде всего химической природой их поверхностных функциональных групп, а не параметрами пористой структуры.

Литературные данные [17, 32, 33] показывают, что варфарин может существовать в растворе в виде нескольких структурных изомеров (основные структурные формы варфарина приведены на рис. 1),

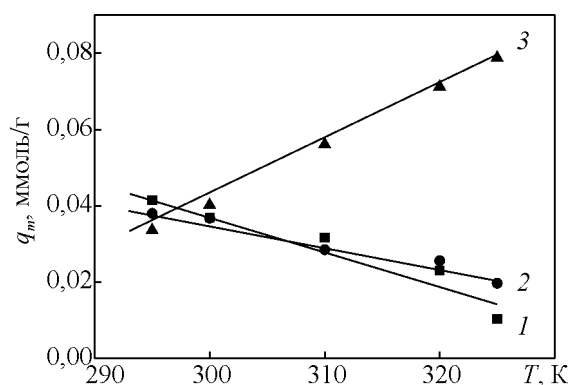


Рис. 5. Зависимости адсорбционной емкости модифицированных мезопористых диоксидов кремния: 1 — ФМДК, 2 — МПМДК, 3 — ММДК, по отношению к варфарину при pH 1,6 от температуры.

равновесие между которыми зависит от pH среды и ее полярности. В кислой среде преобладают циклические гемикетали (рис. 1б), которые содержат одну протондонорную группу (кумариновая гидроксильная) и одну протонакцепторную группу (лактоновая карбонильная). Благодаря этим группам варфарин может адсорбироваться на синтезированных материалах за счет образования водородных связей с гидроксильными группами синтезированных материалов и меркаптопропильными группами МПМДК. В то же время среди существующих структурных изомеров циклическая гемикетальная форма варфарина содержит наименьшее число групп, способных к образованию Н-связей. Находясь преимущественно в гемикетальной форме, варфарин обладает наименьшей растворимостью в водных растворах, поэтому гемикетальная форма является наиболее гидрофобной [32]. Кроме того, на наш взгляд, образование дополнительного цикла придает молекуле варфарина большую структурную жесткость, что приводит к большей доступности CH_3 группы к гидрофобным взаимодействиям. Как видно из рис. 5, адсорбционные емкости исследуемых материалов по отношению к варфарину близки при пониженных температурах, которые способствуют адсорбции варфарина за счет специфических взаимодействий (водородного связывания, $\pi - \pi$ взаимодействия). Однако рост температуры приводит к ослаблению этих взаимодействий, и адсорбционная емкость МПМДК и ФМДК понижается. В то же время адсорбционная емкость ММДК резко возрастает с ростом температуры, что указывает на растущий вклад гидрофобных взаимодействий гемикетальной формы варфарина с поверхностными метильными группами материала.

При pH 7,4 варфарин находится в растворе преимущественно в открытощепочечной депротонированной форме (рис. 1б) [17, 32, 33]. С дугой стороны, в этих условиях поверхность частиц синтезированных диоксидов кремния заряжена отрицательно вследствие депротонирования ОН и SH групп, о чем свидетельствуют величины дзета-потенциалов (табл. 1). Вероятно, отсутствие протондонорных групп в указанном структурном изомере варфарина и на поверхности материалов, а также электростатическое отталкивание препятствуют адсорбции варфарина в открытощепочечной депротонированной форме на синтезированных материалах диоксида кремния.

На основе экспериментальных данных по адсорбции варфарина на синтезированных материалах при разных температурах и pH 1,6 были рассчитаны термодинамические характеристики процесса.

Таблица 2

Термодинамические характеристики адсорбции варфарина на модифицированных материалах диоксида кремния при pH 1,6

Диоксид кремния	Температура, T , К	$\Delta_{\text{адс}} G^0$, кДж·моль ⁻¹ *	$\Delta_{\text{адс}} H^0$, кДж·моль ⁻¹ **	$\Delta_{\text{адс}} S^0$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹ **
МПМДК	293	-15,2	-21	-19
	298	-15,1		
	310	-15,3		
	318	-15,2		
	325	-14,6		
ФМДК	293	-14,7	-23	-26
	298	-14,7		
	310	-14,9		
	318	-14,6		
	325	-13,8		
ММДК	293	-14,7	12	89
	298	-14,9		
	310	-16,1		
	318	-17,1		
	325	-17,4		

Оцененная погрешность: * — 2 %, ** — 10 %.

Расчет основывался на существующем в адсорбционной системе равновесии:

Варфарин в растворе ($C_{\text{равн}}$) $\leftrightarrow$ варфарин адсорбированный ($C_{\text{адс}}$).

Кажущаяся константа межфазного распределения варфарина будет определяться как:

$$K_{\text{каж}} = \frac{C_{\text{адс}}}{C_{\text{равн}}} \quad (6)$$

Термодинамическая константа указанного равновесия может быть записана следующим образом:

$$K = \frac{a_{\text{адс}}}{a_{\text{равн}}} = \frac{\gamma_{\text{адс}} C_{\text{адс}}}{\gamma_{\text{равн}} C_{\text{равн}}}, \quad (7)$$

где $a_{\text{адс}}$ и $a_{\text{равн}}$, $\gamma_{\text{адс}}$ и $\gamma_{\text{равн}}$ — активности и соответственно коэффициенты активности варфарина на поверхности и в растворе.

Стандартная термодинамическая константа процесса адсорбции варфарина выражается как

$$K^0 = \lim \left(\frac{\gamma_{\text{адс}} C_{\text{адс}}}{\gamma_{\text{равн}} C_{\text{равн}}} \right)_{C_{\text{равн}} \rightarrow 0}, \quad (8)$$

так как $\gamma_{\text{адс}} = 1$.

Зная величины K^0 при различных температурах, можно рассчитать величины изменения свободной энергии Гиббса по соотношению:

$$\Delta_{\text{адс}} G^0 = -RT \ln K^0 \quad (9)$$

и величины изменения энтальпии и энтропии процесса по уравнению (метод Вант Гоффа):

$$\ln K^0 = \frac{\Delta_{\text{адс}} S^0}{R} - \frac{\Delta_{\text{адс}} H^0}{R} \frac{1}{T}. \quad (10)$$

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что величины $\Delta_{\text{адс}} G^0$ отрицательны и близки для всех синтезированных материалов. Однако адсорбция варфарина на ФМДК и МПМДК сопровождается экзотермическими эффектами. Это может быть связано с взаимодействиями варфарина с матрицами диоксида кремния за счет водородного связывания, а также π – π взаимодействий (для ФМДК). Весомый вклад гидрофобного эффекта при адсорбции варфарина на ММДК приводит к положительной величине $\Delta_{\text{адс}} H^0$. Следует отметить, что процесс адсорбции варфарина на ММДК сопровождается положительным изменением энтропии, что объясняется значительными перестройками структуры растворителя в процессе адсорбции.

Выводы

Адсорбция варфарина на модифицированных мезопористых диоксидах кремния существенным образом зависит от химической природы поверхности материалов и pH среды, из которой осуществляется адсорбция, а также температуры.

Установлено, что варфарин адсорбируется на синтезированных материалах только при pH 1,6, когда находится в растворе преимущественно в циклической гемикетальной форме. Гидрофобные свойства указанного структурного изомера варфарина приводят к росту его адсорбции на метилмодифи-

цированном диоксиде кремния (ММДК) в кислой среде с увеличением температуры. В нейтральной среде адсорбция незначительна, что объясняется отсутствием протонодонорных групп как на поверхности диоксидов кремния, так и в депротонированной открытоцепочечной форме варфарина, которая доминирует в растворе при этих условиях. Электростатическое отталкивание между отрицательно заряженными поверхностями материалов и депротонированной формой варфарина также препятствует его адсорбции при pH 7,4.

Рассчитанные термодинамические параметры адсорбции показали, что основной вклад в энергию адсорбционных взаимодействий на ФМДК и МПМДК вносят специфические взаимодействия, однако адсорбция на ММДК происходит преимущественно за счет гидрофобных взаимодействий.

Полученные результаты могут быть полезны при выборе оптимального носителя для варфарина с целью разработки улучшенной системы доставки антикоагулянта.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 14-03-00022.

Исследования выполнены на оборудовании ЦКП "Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований".

Литература

1. Van Speybroeck M., Barillaro V., Thi T.D., Mellaerts R., Martens J., Van Humbeeck J., Vermant J., Annaert P., Van den Mooter G., Augustijns P. Ordered mesoporous silicamaterial SBA-15: a broad-spectrum formulation platform for poorly soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, v. 98, p. 2648 – 2658.
2. Thomas M.J.K., Slipper I., Walunj A., Jain A., Favretto M.E., Kallinteri P., Douroumis D. Inclusion of poorly soluble drugs in highly ordered mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, v. 387, p. 272 – 277.
3. Vivero-Escoto J.L., Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V.S.-Y. Mesoporous silica nanoparticles for intracellular controlled drug delivery. *Small*, 2010, v. 6, p. 1952 – 1967.
4. Contessotto L., Ghedini E., Pinna F., Signoretto M., Cerrato G., Crocell V. Hybrid organic-inorganic silica gel carriers with controlled drug-delivery properties. *Chemical European Journal*, 2009, v. 15, p. 12043 – 12049.
5. Yu H., Zhai Q.-Z. Mesoporous SBA-15 molecular sieve as a carrier for controlled release of nimodipine. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, v. 123, p. 298 – 305.
6. Korteso P., Ahola M., Karlsson S., Kangasniemi I., Yli-Urpo A., Kiesvaara J. Silica xerogel as an implantable carrier for controlled drug delivery-evaluation of drug distribution and tissue effects after implantation. *Biomaterials*, 2000, v. 21, p. 193 – 198.
7. Radina S., El-Bassyouni G., Vresilovic E.J., Schepers E., Ducheyne P. In vivo tissue response to resorbable silica xerogels as controlled-release materials. *Biomaterials*, 2005, v. 26, p. 1043 – 1052.
8. Warheit D.B. Inhaled amorphous silica particulates: What do we know about their toxicological profiles? *Journal of Environment Pathology, Toxicology and Oncology*, 2001, v. 20, Suppl 1, p. 133 – 141.
9. Gai S., Yang P., Ma P., Wang L., Li C., Zhang M., Jun L. Uniform and size-tunable mesoporous silica with fibrous morphology for drug delivery. *Dalton Transactions*, 2012, v. 41, p. 4511 – 4516.
10. Mody K.T., Popat A., Mahony D., Cavallaro A.S., Yu Ch., Mitter N. Mesoporous silica nanoparticles as antigen carriers and adjuvants for vaccine delivery. *Nanoscale*, 2013, v. 5, p. 5167 – 5179. DOI: 10.1039/c3nr00357
11. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 апреля 2003 г. № 59.
12. Overview of food ingredients, additives & colors. International Food Information Council (IFIC) and U.S. Food and Drug Administration. www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm094211.htm
13. Altman R. and Vidal H.O.. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thrombosis Journal*, 2011, v. 9, p. 1 – 12.
14. Poór M., Li Y., Kunsági-Máté S., Petrik J., Vladimír-Knebevič S., Koszegi T. Molecular displacement of warfarin from human serum albumin by flavonoid aglycones. *Journal of Luminescence*, 2013, v. 142, p. 122 – 127.
15. Ghedini E., Signoretto M., Pinna F., Crocella V., Bertinetti L., Cerrato G. Controlled release of metoprolol tartrate from nanoporous silica matrices. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2010, v. 132, p. 258 – 267.
16. Cauda V., Mühlstein L., Onida B., Bein T. Tuning drug uptake and release rates through different morphologies and pore diameters of confined mesoporous silica. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, v. 118, p. 435 – 442.
17. Vasquez J.M., Vu A., Schultz J.S., Vullev V.I. Fluorescence enhancement of warfarin induced by interaction with β -cyclodextrin. *Biotechnology Progress*, 2009, v. 25, p. 906 – 914.
18. Manzano M., Aina V., Aréan C.O., Balas F., Cauda V., Colilla M., Delgado M.R., Vallet-Regí M.. Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: Effect of particle morphology and amine functionalization. *Chemical Engineering Journal*, 2008, v. 137, p. 30 – 37.
19. Wang G., Otuonye A.N., Blair E.A., Denton K., Tao Z., Asefa T. Functionalized mesoporous materials for adsorption and release of different drug molecules: A comparative study. *Journal of Solid State Chemistry*, 2009, v. 182, p. 1649 – 1660.
20. Suriyanon N., Punyapalakul P., Ngamcharussrivichai C. Mechanistic study of diclofenac and carbamazepine

- adsorption on functionalized silica-based porous materials. *Chemical Engineering Journal*, 2013, v. 214, p. 208 – 218.
21. Popova M.D., Szegedi A., Kolevc I.N., Mihály J., Tzankov B.S., Momkov G.T., Lambov N.G., Yoncheva K.P. Carboxylic modified spherical mesoporous silicas as drug delivery carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, v. 436, p. 778 – 785.
22. Legnoverdea M.S., Simonetti S., Basaldella E.I. Influence of pH on cephalixin adsorption onto SBA-15 mesoporous silica: Theoretical and experimental study. *Applied Surface Science*, 2014, v. 300, p. 37 – 42.
23. Fukahori S., Fujiwara T., Ito R., Funamizu N. pH-Dependent adsorption of sulfa drugs on high silica zeolite: Modeling and kinetic study. *Desalination*, 2011, v. 275, p. 237 – 242.
24. Wei Y., Jin D., Ding T., Shih W.-H., Liu X., Cheng S.Z.D. and Fu Q. A non-surfactant templating route to mesoporous silica materials. *Advanced Materials*, 1998, v. 3, p. 313 – 316.
25. Чукин Г.Д. Химия поверхности и строение дисперсного кремнезема. М: ООО “Принта”, 2008, 172 с.
26. Parida S. K., Dash S., Patel S., Mishra B.K. Adsorption of organic molecules on silica surface. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2006, v. 121, p. 77 – 110.
27. Slade R.C.T., Bambrough C.M., Williams R.T. An incoherent inelastic neutron scattering investigation of the vibrational spectrum of phenyl-modified (C_6H_5 -) mesoporous silica and its variations in the presence of sorbed benzene (C_6H_6) and of sorbed deuteriobenzene (C_6D_6). *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2002, v. 4, p. 5394 – 5399.
28. Казицина Л.А., Куллетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971, 264 с.
29. Langmuir I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *Journal of American Chemical Society*, 1918, v. 40, p. 1361 – 1367.
30. Freundlich H.M.F. Über die adsorption in Iosungen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 1906, v. 57, p. 385 – 470.
31. Sips R. On the structure of a catalyst surface. *Journal of Chemical Physics*, 1948, v. 16, p. 490 – 495.
32. Rosengren A.M., Karlsson B.C.G. Spectroscopic evidence for the presence of the cyclic hemiketal form of warfarin in aqueous solution: Consequences for bioavailability. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, v. 407, p. 318 – 320.
33. Valente E.J., Lingafelter E.C., Porter W.R., Trager W.F. Structure of warfarin in solution. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1977, v. 20, p. 1489 – 1493.
2. Thomas M.J.K., Slipper I., Walunj A., Jain A., Favretto M.E., Kallinteri P., Douroumis D. Inclusion of poorly soluble drugs in highly ordered mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010, vol. 387, pp. 272 – 277.
3. Vivero-Escoto J.L., Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V. S.-Y. Mesoporous silica nanoparticles for intracellular controlled drug delivery. *Small*. 2010, vol. 6, pp. 1952 – 1967.
4. Contessotto L., Ghedini E., Pinna F., Signoretto M., Cerrato G., and Crocell V. Hybrid organic-inorganic silica gel carriers with controlled drug-delivery properties. *Chemical European Journal*. 2009, vol. 15, pp. 12043 – 12049.
5. Yu H., Zhai Q.-Z. Mesoporous SBA-15 molecular sieve as a carrier for controlled release of nimodipine. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2009, vol. 123, pp. 298 – 305.
6. Kortessuo P., Ahola M., Karlsson S., Kangasniemi I., Yli-Urpo A., Kiesvaara J.. Silica xerogel as an implantable carrier for controlled drug delivery-evaluation of drug distribution and tissue effects after implantation. *Biomaterials*. 2000, vol. 21, pp. 193 – 198.
7. Radina S., El-Bassyouni G., Vresilovic E.J., Schepers E., Ducheyne P. In vivo tissue response to resorbable silica xerogels as controlled-release materials. *Biomaterials*. 2005, vol. 26, pp. 1043 – 1052.
8. Warheit D.B. Inhaled amorphous silica particulates: What do we know about their toxicological profiles? *Journal of Environment Pathology, Toxicology and Oncology* 2001. vol. 20, Suppl 1, pp. 133 – 141.
9. Gai S., Yang P., Ma P., Wang L., Li C., Zhang M., Jun L. Uniform and size-tunable mesoporous silica with fibrous morphology for drug delivery. *Dalton Transactions*. 2012, vol. 41, pp. 4511 – 4516.
10. Mody K.T., Popat A., Mahony D., Cavallaro A.S., Yu Che, Mitter N. Mesoporous silica nanoparticles as antigen carriers and adjuvants for vaccine delivery. *Nanoscale*, 2013, v. 5, p. 5167 – 5179. DOI: 10.1039/c3nr00357.
11. Postanovleniye Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 18 aprelya 2003 g. No 59 [Decree of Chief State Health officer of Russian Federation from April 18, 2003, No 59].
12. Overview of food ingredients, additives & colors. International Food Information Council (IFIC) and U.S. Food and Drug Administration. www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm094211.htm.
13. Altman R. and Vidal H.O. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thrombosis Journal*. 2011. vol. 9, pp. 1 – 12.
14. Poór M., Li Y., Kunsági-Máté S., Petrik J., Vladimír-Knežević S., Koszegi T. Molecular displacement of warfarin from human serum albumin by flavonoid aglycones. *Journal of Luminescence*. 2013. vol. 142, pp. 122 – 127.
15. Ghedini E., Signoretto M., Pinna F., Crocellà V., Bertinetti L., Cerrato G. Controlled release of metoprolol tartrate from nanoporous silica matrices. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2010, vol. 132, p. 258 – 267.

References

1. Van Speybroeck M., Barillaro, V., Thi T.D., Mellaerts R., Martens J., Van Humbeeck J., Vermant J., Annaert P., Van den Mooter G., Augustijns P. Ordered mesoporous silicamaterial SBA-15: a broad-spectrum formulation platform for poorly soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009, vol. 98, pp. 2648 – 2658.

16. Cauda V., Mühlstein L., Onida B., Bein T. Tuning drug uptake and release rates through different morphologies and pore diameters of confined mesoporous silica. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2009, vol. 118, pp. 435 – 442.
17. Vasquez J.M., Vu A., Schultz J.S., and Vullev V.I. Fluorescence enhancement of warfarin induced by interaction with β -cyclodextrin. *Biotechnology Progress*. 2009, vol. 25, pp. 906 – 914.
18. Manzano M., Aina V., Aréan C.O., Balas F., Cauda V., Colilla M., Delgado M.R., Vallet-Regí M.. Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: Effect of particle morphology and amine functionalization. *Chemical Engineering Journal*, 2008, vol. 137, pp. 30 – 37.
19. Wang G., Otuonye A.N., Blair E.A., Denton K., Tao Z., Asefa T. Functionalized mesoporous materials for adsorption and release of different drug molecules: A comparative study. *Journal of Solid State Chemistry*, 2009, vol. 182, pp. 1649 – 1660.
20. Suriyanon N., Punyapalakul P., Ngamcharussrivichai C. Mechanistic study of diclofenac and carbamazepine adsorption on functionalized silica-based porous materials. *Chemical Engineering Journal*, 2013, vol. 214, pp. 208 – 218.
21. Popova M.D., Szegedi A., Kolevc I.N., Mihály J., Tzankov B.S., Momekov G.T., Lambov N.G., Yoncheva K.P. Carboxylic modified spherical mesoporous silicas as drug delivery carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, vol. 436, pp. 778 – 785.
22. Legnoverdea M.S., Simonetti S., Basaldella E.I. Influence of pH on cephalexin adsorption onto SBA-15 mesoporous silica: Theoretical and experimental study. *Applied Surface Science*, 2014, vol. 300, pp. 37 – 42.
23. Fukahori S., Fujiwara T., Ito R., Funamizu N. pH-Dependent adsorption of sulfa drugs on high silica zeolite: Modeling and kinetic study. *Desalination*, 2011, vol. 275, pp. 237 – 242.
24. Wei Y., Jin D., Ding T., Shih W.-H., Liu X., Cheng S.Z.D., Fu Q. A non-surfactant templating route to mesoporous silica materials. *Advanced Materials*, 1998, vol. 3, pp. 313 – 316.
25. Chukin G.D. *Khimiya poverkhnosti i stroenie dispersnogo kremnezyema* [Surface chemistry and structure of disperse silica]. Moscow, Printa Publ., 2008, 172 p.
26. Parida S. K., Dash S., Patel S., Mishra B.K. Adsorption of organic molecules on silica surface. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2006, vol. 121, pp. 77 – 110.
27. Slade R.C.T., Bamrough C.M., Williams R.T. An incoherent inelastic neutron scattering investigation of the vibrational spectrum of phenyl-modified (C_6H_5 -) mesoporous silica and its variations in the presence of sorbed benzene (C_6H_6) and of sorbed deuteriobenzene (C_6D_6). *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2002, vol. 4, pp. 5394 – 5399.
28. Kazitsina L.A., Kupletskaya N.B. *Primeneniye UF- i IR- i YaMR-spektroskopii v organicheskoi khimii* [Application of UV-, IR- and NMR-spectroscopy in organic chemistry]. Moscow, Vysshaya Shkola Rubl. 1971, 264 p.
29. Langmuir I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *Journal of American Chemical Society*. 1918, vol. 40, pp. 1361 – 1367.
30. Freundlich H.M.F. Über die adsorption in Lösungen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 1906, vol. 57, pp. 385 – 470.
31. Sips R. On the structure of a catalyst surface. *Journal of Chemical Physics*, 1948, vol. 16, pp. 490 – 495.
32. Rosengren A.M., Karlsson B.C.G. Spectroscopic evidence for the presence of the cyclic hemiketal form of warfarin in aqueous solution: Consequences for bioavailability. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, vol. 407, pp. 318 – 320.
33. Valente E.J., Lingafelter E.C., Porter W.R., Trager W.F. Structure of warfarin in solution. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1977, vol. 20, pp. 1489 – 1493.

Статья поступила в редакцию 5.05.2015 г.

Парфенюк Елена Владимировна — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1), кандидат химических наук, старший научный сотрудник, специалист в области синтеза и исследования материалов диоксида кремния и разработки систем доставки лекарственных веществ на их основе. E-mail: evp@isc-ras.ru.

Долинина Екатерина Сергеевна — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1), аспирант, специализируется в области золь-гель синтеза пористых материалов диоксида кремния, термодинамики и кинетики процессов адсорбции на границе раздела фаз раствор/твердая поверхность. E-mail: terrakott37@mail.ru.

Власенкова Мария Игоревна — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1), студент-практикант. E-mail: vlasenkova.mariya2012@mail.ru.

Романова Наталья Сергеевна — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1), студент-практикант. E-mail: natarommi@mail.ru.

Modified mesoporous silica materials as carriers of anticoagulant warfarin: Effects of chemical nature of the matrixes, temperature and medium pH on adsorption properties of the silica materials

E. V. Parfenyuk, E. S. Dolinina, N. S. Romanova, M. I. Vlasenkova

The adsorption capacities of modified mesoporous silica materials relative to anticoagulant warfarin in the temperature range of 293 – 325 K and pH 1.6 and 7.4 were studied. The modification of silica matrix by methyl, phenyl and mercaptopropyl functional groups were achieved by grafting. It was found that the synthesized silica materials adsorb warfarin at pH 1.6 but at pH 7.4 the adsorption is negligible. This fact is the result of pH-dependent structural isomerization of warfarin in solution as well as the surface charge of the silica materials. It was shown that the adsorption capacities of the phenyl and mercaptopropyl modified silica materials at pH 1.6 are close and decrease with increasing temperature. The calculated thermodynamic parameters of warfarin adsorption indicate on dominant contribution from specific interactions to the energy of warfarin binding with the silica materials surfaces. The adsorption capacity of the methyl modified silica increases sharply with increasing temperature. This fact indicates on a main role of hydrophobic interaction in the adsorption process.

Keywords: mesoporous silica, adsorption, warfarin, adsorption capacity, drug-silica interaction, thermodynamics of adsorption.

Parfenyuk Elena — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences (1, Akademicheskaya str., Ivanovo, 153045, RF), PhD (chem.), senior researcher, the area of interests is the synthesis and study of porous silica materials and development of silica-based drug delivery systems. E-mail: evp@isc-ras.ru.

Dolinina Ekaterina — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences (1, Akademicheskaya str., Ivanovo, 153045, RF), post graduate student, the area of interests is sol-gel synthesis of porous silica materials, thermodynamics and kinetics of adsorption on solution/solid interfaces; E-mail: terrakott37@mail.ru.

Vlasenkova Mariya — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences (1, Akademicheskaya str., Ivanovo, 153045, RF), student undergoing practical training in laboratory Chemistry of hybrid nanomaterials and supramolecular systems. E-mail: vlasenkova.mariya2012@mail.ru.

Romanova Nataliya — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences (1, Akademicheskaya str., Ivanovo, 153045, RF), student undergoing practical training in laboratory Chemistry of hybrid nanomaterials and supramolecular systems. E-mail: natarommi@mail.ru.