

## КРЕМНЕЗЕМНІ НОСІЇ ДЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ

Р.Б. Козакевич, Ю.М. Больбух, В.А. Тьортих

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

*Проведено іммобілізацію диклофенаку натрію шляхом адсорбції та імпрегнації із спиртового розчину на вихідних та хімічно модифікованих кремнеземах. Показано, що хімічна модифікація поверхні кремнезему впливає на швидкість вивільнення активної речовини. Наявність у поверхневому шарі кремнезему метилсилільних груп забезпечує істотне зменшення швидкості вивільнення диклофенаку натрію з кремнеземної матриці у дистильовану воду і буферний розчин.*

### Вступ

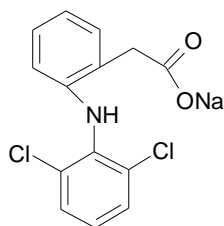
В останні роки увагу дослідників привертають препарати, в яких як допоміжна речовина використовуються різні форми кремнеземів, зокрема колоїдний кремнезем та мезопористі кремнеземи [1]. Перспективи використання кремнеземів у виробництві фармацевтичних препаратів обумовлені відсутністю їх вираженої токсичної дії на органи і тканини біологічних об'єктів, а також тією обставиною, що за рахунок модифікації поверхні та зміни пористої структури кремнезему можна керувати силою адсорбційної взаємодії біологічно активних речовин з поверхнею при збереженні їхньої функціональної активності [2].

Для лікування запальних процесів в організмі широко застосовуються нестероїдні засоби, серед яких значне місце належить диклофенаку натрію, що має виражену проти-запальну, анальгетичну і жарознижуючу дію. В багатьох випадках покращення ефективності медичних препаратів на основі диклофенаку натрію досягається пролонгацією рівня його терапевтичних концентрацій в крові, забезпеченням оптимальної біодоступності та зменшенням токсичної дії [3].

В роботі досліджено вплив хімії поверхні кремнезему на особливості адсорбції та характер вимивання адсорбованого диклофенаку натрію з метою створення композицій з контрольованим вивільненням активної речовини.

### Матеріали і методи дослідження

Використано диклофенак натрію (ДН) виробництва фірми Vaishali Pharmaceuticals, Індія з 99,5 % вмістом 2-[(2,6-дихлорфеніл)амінофеніл]ацетату натрію, структурну формулу якого представлено на рис. 1. Це білий або злегка жовтуватий малогігроскопічний кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, легко розчинний в метанолі, етанолі, мало розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 280 °С з розкладанням.



**Рис. 1.** Структурна формула диклофенаку натрію.

Як носії використано високодисперсний кремнезем – аеросил А-300 (ГОСТ 14922 - 77, Калуш) з питомою поверхнею 300 м<sup>2</sup>/г та пористий кремнезем Силохром, одержаний з концентрованих водних суспензій пірогенного кремнезему, з питомою поверхнею 114 м<sup>2</sup>/г, середнім діаметром пор 24 нм та сумарним об'ємом пор 0,68 см<sup>3</sup>/г. Крім кремнеземів з гідрофільною поверхнею, досліджувалися також хімічно модифіковані аеросили, зокрема АМ-1-300 (ТУ 6-18-185-79, Калуш) с гідрофобною поверхнею частинок і концентрацією прищеплених метилсилільних груп 0,6 ммоль/г та модифікований аеросил з прищепленими аміногрупами (амінокремнезем). Для одержання амінокремнезему проводили реакцію поверхневих силанольних груп з 3-амінопропілтриетоксисиланом [4], для чого 1 г кремнезему нагрівали при 673 К протягом 2 год для видалення фізично сорбованої води, потім заливали розчином 3-амінопропілтриетоксисилану в толуолі із розрахунку 0,2 г силану на 1 г кремнезему та гріли в реакторі із зворотнім холодильником при постійному перемішуванні протягом 2 год. Після цього носій промивали толуолом і ацетоном до повного видалення незв'язаного силану та сушили 4 год при 353 К. Повноту відмивання незв'язаного силану контролювали якісно, по відсутності кольорової реакції промивної рідини із саліциловим альдегідом (в присутності первинних амінів спостерігається жовте забарвлення). Вміст хемосорбованих аміногруп визначали спектрофотометричним методом [5] за реакцією із саліциловим альдегідом на довжині хвилі 400 нм. Кількість прищеплених аміногруп на 1 г аеросилу становила 0,67 ммоль, а на 1 г силохрому – 0,22 ммоль.

Імобілізацію диклофенаку натрію проводили шляхом адсорбції та імпрегнації із спиртового розчину на вихідних та хімічно модифікованих кремнеземах.

*Адсорбція.* Адсорбцію диклофенаку натрію вивчали в статичних умовах при температурі 293 К із спиртового розчину. Час контакту адсорбенту ( $m = 0,2$  г) та розчину адсорбату ( $V=3$  мл) становив 24 год, що достатньо для досягнення рівноваги. Рівноважну концентрацію в розчині після сорбції визначали спектрофотометричним методом із використанням градууювального графіка. Величину сорбції  $A$  (моль/г) розраховували за рівнянням:

$$A=(C_0 - C_p)V/1000 m,$$

де  $C_0$  та  $C_p$  – відповідно початкова та рівноважна концентрації диклофенаку натрію в розчині етанолу, моль/л;  $V$  – об'єм розчину, мл;  $m$  – наважка сорбенту, г.

*Імпрегнація.* Сорбент вносили до спиртового розчину диклофенаку натрію. Одержану суспензію залишали на 24 год при кімнатній температурі, а потім видаляли розчинник при 70 °С. Вміст імпрегнованого диклофенаку натрію складав 23 мас. %. Одержані кремнеземні гранули з іммобілізованим диклофенаком натрію гомогенізували, відсіювали середню фракцію ( $d = 0,5$  мм) та аналізували методом ІЧ-спектроскопії.

ІЧ-спектри зразків знімали на ІЧ Фур'є-спектрометрі Thermo Nicolet Nexus FT-IR (Німеччина) в діапазоні 500 – 4000 см<sup>-1</sup>. Для цього зразки змішували з КВr у масовому співвідношенні 0,015 : 0,3. Для кількісного визначення диклофенаку натрію використовувався спектральний метод. Реєстрацію спектрів здійснювали на довжині хвилі 275 нм на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, Росія) у кюветах з товщиною шару 1 см [6].

*Десорбція диклофенаку натрію.* Вимивання активної речовини проводились згідно стандартів Фармакопеї України на приладі із кошиком для розчинення твердих дозованих форм. Як середовище розчинення використовувалась вода, а також фосфатний буфер (рН = 6,86) об'ємом 1000 мл при 37 °С. Швидкість обертання кошика становила 100 об/хв. Відбір проб здійснювався з ділянки посередині між поверхнею розчинника і верхньою частиною кошика на відстані не ближче 10 мм від стінки посудини. Відібраний об'єм рідини компенсувався додаванням такого самого об'єму середовища розчинення [7].

## Результати та їхнє обговорення

Було досліджено адсорбцію ДН на кремнеземах різної хімічної природи з метою визначення матриці, до якої адсорбат має кращу спорідненість. Порівняльний аналіз величин адсорбції ДН з спиртових розчинів дослідженими кремнеземами свідчить, що найбільшу величину адсорбції мають для хімічно модифіковані зразки (табл. 1). Проте досягнуті величини адсорбції не є достатніми для вивчення кінетики процесу вимивання ДН. З метою збільшення вмісту активної речовини в композиті була застосована технологія імпрегнування із нанесенням на кремнезем заданих кількостей ДН з спиртових розчинів.

**Таблиця 1.** Порівняння величин адсорбції диклофенаку натрію вихідними і хімічно модифікованими кремнеземами (умови адсорбції: маса кремнезему – 0,2 г, об'єм спиртового розчину 3 мл,  $C_{\text{вих.}} = 0,0503$  моль/л, температура 20 °С)

Носій	Величина адсорбції диклофенаку натрію	
	мас %	ммоль/г
Аеросил А-300	1,83	0,06
Аеросил АМ-1-300	2,86	0,09
Аеросил А-300, модифікований аміносиланом	5,06	0,16
Силохром	2,23	0,07
Силохром, модифікований аміносиланом	3,71	0,12

Згідно з результатами ІЧ-спектроскопії (табл. 2) у спектрі амінокремнезему наявні смуги при 1570 та 2930  $\text{см}^{-1}$ , що відносяться відповідно до деформаційних коливань N – H і валентних коливань C – H в пропільному радикалі [8]. У спектрі метильованого кремнезему наявні смуги 2977 та 2912  $\text{см}^{-1}$ , що відносяться до коливань C – H зв'язку в метильних групах.

**Таблиця 2.** Основні смуги поглинання ( $\text{см}^{-1}$ ) в ІЧ-спектрах вихідних і хімічно модифікованих кремнеземів до і після імпрегнації розчином диклофенаку натрію

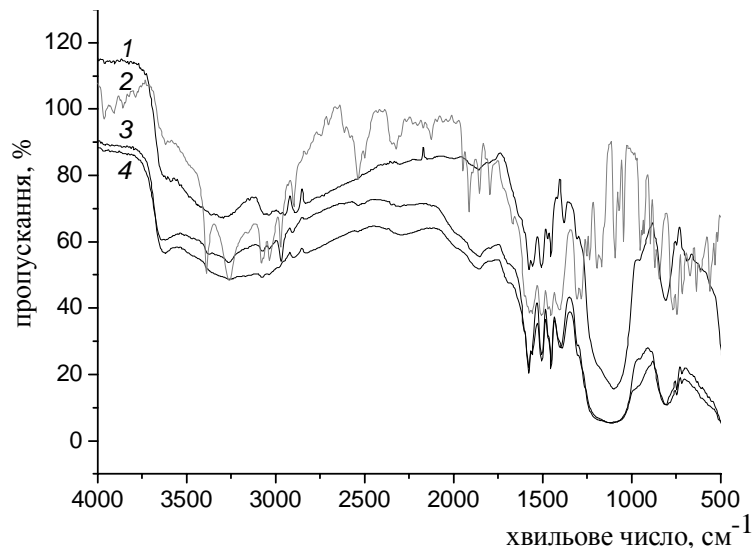
Система	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{CH}_2)_{\text{аліф}}$	$\delta(\text{NH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{COOM})$
Кремнезем	3750	-	-	-	-	-
Амінокремнезем	-	2930	1570	-	-	-
АМ-1-300	-	2977, 2912	-	-	-	-
Диклофенак натрію (ДН)	-	2940	1570	3422, 3277	1590	1394
ДН+кремнезем	-	2940	1570	-	1590	1394
ДН+амінокремнезем	-	2940	1570	-	1590	1394
ДН+АМ-1-300	-	2940	1570	-	1590	1394

Наявність активної речовини в кремнеземних матрицях ідентифікували за смугами коливань ароматичних кілець 1460 – 1578  $\text{см}^{-1}$ , валентних коливань  $\text{COO}^-$  (1590  $\text{см}^{-1}$ ) і деформаційних коливань (1394  $\text{см}^{-1}$ )  $\text{COOM}$  груп [9].

В спектрах композиту з імпрегнованим диклофенаком натрію внаслідок перекривання із смугами коливань кремнеземної матриці, смуги валентних (3392  $\text{см}^{-1}$ ) та дефор-

маційних ( $1632\text{ см}^{-1}$ ) коливань NH-групи та валентних коливань  $\text{—CH=}$ -груп ( $3030\text{ см}^{-1}$ ) виражені слабо, або зовсім не проявляються. На метильованому кремнеземі характерні смуги диклофенаку натрію чіткіші, що пов'язано із меншою кількістю сорбованої води в поверхневому шарі матриці. Для спектрів композитів спільним є відсутність смуг, що характеризують асоціати кристалічної форми диклофенаку натрію ( $1670, 1469\text{ см}^{-1}$ ) [10]. Також звертає на себе увагу відсутність в спектрах композитів смуг в діапазоні  $1799\text{—}1950\text{ см}^{-1}$ , що відносяться до коливань  $\text{—COONa}$ -групи. Це може свідчити про перехід сольової форми диклофенаку у кислоту. Також в спектрах обох кремнеземів з іммобілізованим диклофенаком натрію не проявляються смуги хлорвмісних груп ( $600\text{—}700\text{ см}^{-1}$ ). Можливо це пов'язано із взаємодією молекул ДН з поверхнею, що веде до зсуву характеристичних смуг в область коливань кремнеземної матриці, де вони не детектуються. Для іммобілізованого диклофенаку натрію у порівнянні з його кристалічною формою характерним є зміна співвідношення інтенсивностей смуг поглинання в діапазоні  $1700\text{—}1300\text{ см}^{-1}$ . Проте, це співвідношення зберігається при іммобілізації на різних типах модифікованих кремнеземів. Це свідчить про незначний вплив природи поверхні обраних матриць на взаємне орієнтування молекул ДН в імпрегнованому. Слід зазначити, що при іммобілізації диклофенаку натрію на гідрофобній поверхні в спектрі зразка відзначається поява широкої смуги при  $987\text{ см}^{-1}$  та плеча близько  $1704\text{ см}^{-1}$ , що вказує на структурування шару імпрегнованого ДН.

Одержані зразки кремнеземів з іммобілізованим диклофенаком натрію досліджували на швидкість вимивання активного компонента із матриці. При аналізі кінетичних кривих вивільнення ДН із кремнеземних матриць різного складу (рис. 2), були виявлені наступні закономірності. Для аеросилу А-300 із іммобілізованим ДН характерне спонтанне, практично моментальне вивільнення лікарського препарату: більше 95 % його вимивається з композиту уже протягом перших 15 хв. У випадку використання як носія силохрому вивільнення дещо уповільнюється, проте несуттєво. Введення в поверхневий шар вихідних кремнеземів аміногруп призводить до уповільнення виділення диклофенаку натрію.



**Рис. 2.** ІЧ-спектри диклофенаку натрію (2), диклофенаку натрію імпрегнованому на амінокремнеземі (1), метильованому кремнеземі (3) та на аеросилі А-300 (4).

Суттєве пролонгування виділення ДН було досягнуто при використанні як носія гідрофобного аеросилу АМ-1-300. Це може бути обумовлено гідрофобною взаємодією молекул ДН із поверхнею органіфільного кремнезему, механічною стійкістю кремнеземних агрегатів та погіршенням змочуваності середовищем вимивання.

Для аналізу одержаних кінетичних кривих було застосовано як рівняння формальної кінетики, так і ряд моделей, що використовуються для опису процесів десорбції [11]. Кінетичні криві десорбції диклофенаку натрію з немодифікованих кремнеземів з імпрегнованим диклофенаком натрію (А-300+ДН та Силохром+ДН) задовольняють рівнянню нульового порядку:

$$M = k \times t,$$

де  $M$  – маса недесорбованого ДН, г;  $k$  – константа швидкості десорбції, год<sup>-1</sup>,  $t$  – час проведення процесу, год. Такий профіль кривої є характерним для процесу десорбції з поруватого матеріалу, що руйнується, та свідчить про слабку силу взаємодії молекул диклофенаку натрію з кремнеземом.

Крива вивільнення ДН з композитів із хімічно модифікованими кремнеземами задовольняє як кінетичному рівнянню першого порядку:  $M = M_0 \times e^{-k \times t}$ , так і моделі

Хігучі (квадратична функція часу):  $M = k\sqrt{t}$  і моделі Піппаса (закон сили):  $\frac{M}{M_\infty} = k \times t^n$ ,

де  $n$  – характеристична експонента, що залежить від геометрії матриці і особливостей десорбції [12]. Розрахунок проводили для початкових ділянок кривих (табл. 3).

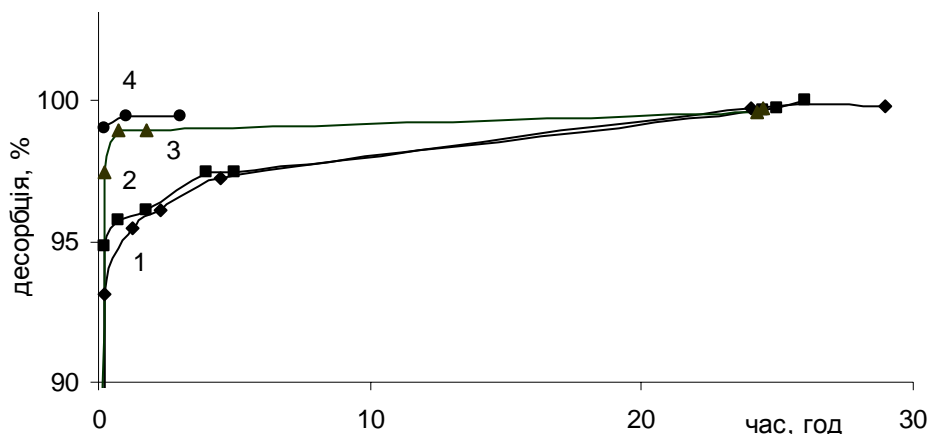
**Таблиця 3.** Кінетичні характеристики процесу десорбції диклофенаку натрію\*

Композит	$m$ , г	$t$ , год	$n=0$	$n=1$	Модель Хігучі	Модель Піппаса	
			$k$ , г/год	$k$ , год <sup>-1</sup>	$k$ , год <sup>-0,5</sup>	$n$	$k$ , год <sup>-n</sup>
А-300+ДН	0,0686	1	$3,7 \times 10^{-4}$	-	-	-	-
Силохром+ДН	0.0690	26	$3,3 \times 10^{-4}$	-	-	-	-
АМ+ДН	0,0686	74	-	$8,6 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-2}$	0,300	0,23
Аміно-аеросил+ДН	0,0680	29	-	0,8	$3,0 \times 10^{-2}$	0,014	0,95
Аміно-силохром+ДН	0.0680	28	-	0,7	$2,9 \times 10^{-2}$	0,015	0,95

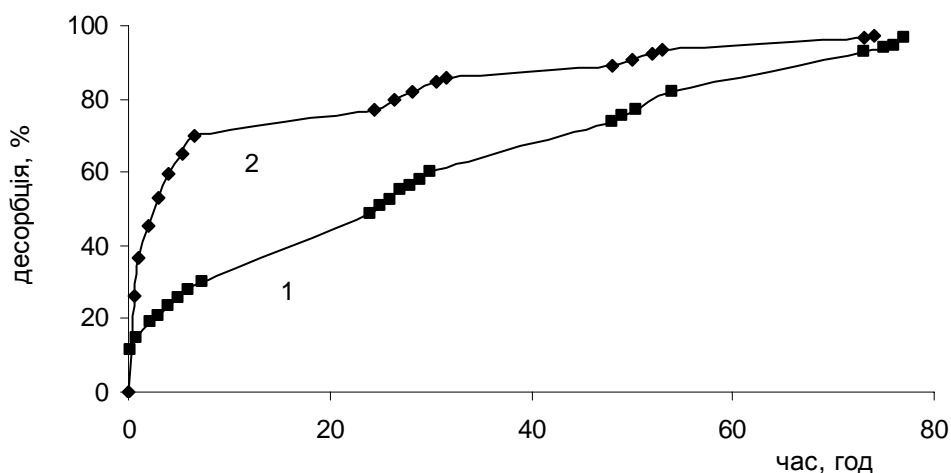
\*( $m$  – маса імпрегнованого ДН,  $t$  – загальний час вимивання активної речовини,  $n$  – характеристична експонента та  $k$  - константи швидкості, що розраховані з використанням різних моделей).

Характер кінетичних кривих вимивання ДН із композитів з модифікованими кремнеземами свідчить про різний характер зв'язку молекул активної речовини з центрами поверхні. На поверхні амінованого аеросилу присутні як амінопропільні так і гідроксильні групи. Як зазначено вище, відзначається слабка адсорбційна взаємодія диклофенаку натрію з поверхневими гідроксилами. Отже, зміна профілю кривої десорбції диклофенаку натрію з амінованої поверхні обумовлена виключно наявністю амінопропільних груп. Можливо, сповільнення вимивання відбувається внаслідок взаємодії поверхневих аміногруп з карбоксильними групами адсорбованих молекул. У випадку використання гідрофобного кремнезему значне уповільнення виділення ДН обумовлено обмеженням контакту композиту з середовищем розчинення та гідрофобною взаємодією адсорбату з метилсилільними групами модифікованого кремнезему.

Був досліджений процес вимивання диклофенаку натрію, імпрегнованного на метильованому кремнеземі, у фосфатний буфер з рН = 6,86 (рис. 3). При порівнянні кривих вивільнення диклофенаку натрію у дистильовану воду та фосфатний буфер на початкових ділянках спостерігається суттєва різниця у швидкості вимивання активної речовини (рис. 4).



**Рис. 3.** Кінетичні криві десорбції диклофенаку натрію із композитів на основі амінованого аеросилу (1) та амінованого силохрому (2), немодифікованого аеросилу (4) та вихідного силохрому (3).



**Рис. 4.** Кінетичні криві десорбції диклофенаку натрію із метильованого аеросилу у воді (1) та фосфатному буфері з рН=6,86 (2).

### Висновок

Десорбція диклофенаку натрію з поверхні аеросилу та силохрому відбувається з високою швидкістю, що ускладнює створення пролонгованих препаратів на їхній основі. Хімічна модифікація поверхні кремнезему впливає на швидкість вивільнення активної сполуки. Наявність у поверхневому шарі кремнезему метилсилільних груп забезпечує суттєве зменшення швидкості вивільнення диклофенаку натрію з кремнеземної матриці у дистильовану воду і буферний розчин.

### Література

1. Organic modified mesoporous MCM-41 through solvothermal process as drug delivery system / W. Zeng, X.F. Qian, Y.B. Zhang, J. Yin, Z.K. Zhu // Mater. Res. Bull. – 2005. – V. 40. – P. 766 – 772.

2. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наук. думка, 2003. – 416 с.
3. Бобрицька Л.О. Розробка складу та технології капсул пролонгованої дії: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – Харків, 2001. – 19 с.
4. Имобилизация  $\alpha$ -амилазы на поверхности высокодисперсного кремнезема / В.А. Тертых, В.В. Янишпольский, А.А. Чуйко, И.П. Галич, А.С. Цыперович, Т.А. Ковальчук // Докл. АН УССР. Сер.Б. – 1977. – № 7. – С. 654 - 657.
5. Озолиниш А.Я. Спектрофотометрические методы определения доступных amino- и альдегидных групп на модифицированных силохромах // Труды Таллинн. политехн. ин-та. – 1980. – С. 33 – 43.
6. Станиславчук Н.А., Пен тюк А.А., Луцюк Н.Б. Методы определения вольтарена в биологическом материале // Хим.-фарм. журн. – 1989. – № 9. – С. 1131 – 1133.
7. Козакевич Р.Б., Янишпольський В.В, Тьортых В.А. Адсорбція диклофенаку натрію пористим кремнеземом // Наук. зап. НаУКМА. Сер. хім. науки і технології. – 2007. – Т. 66. – С. 50 – 55.
8. Kanan S.M., Tze W.T., Tripp C.P. Method to double the surface concentration and control the orientation of adsorbed (3-aminopropyl)dimethylethoxysilane on silica powders and glass slides // Langmuir. – 2006. – V. 18. – P. 6623 – 6627.
9. Kenawi I.M., Barsoum B.N., Youssef M.A., Cetirizine dihydrochloride interaction with some diclofenac complexes // J. Pharm. Sci. – 2005. – V. 26. – P. 341 – 348.
10. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form / M. Batolomei, P. Bertocchi, E. Antoniella, A. Rodomonte // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2006. – V. 40. – P. 1105 – 1113.
11. Nanostructure-coated diclofenac-loaded microparticles: preparation, morphological characterization, in vitro release and in vivo gastrointestinal tolerance / R. Beck, A. Pohlmann, E. Benvenutt, T. Guterres // J. Braz. Chem. Soc. – 2005. – V. 16. – P. 1233 – 1240.
12. Drug release from tableted wet granulations comprising cellulosic (HPMC or HPC) and hydrophobic component / S. Kiortsis, K. Kachrimanis, T. Broussali, S. Malamataris // J. Pharm. and Biopharm. – 2005. – V. 59. – P. 73 - 83.

## **SILICA CARRIERS FOR CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE COMPOUND**

**R.B. Kozakevych, Y.M. Bolbukh, V.A. Tertykh**

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

*Immobilization of sodium diclofenac via adsorption and impregnation from alcohol solution on unmodified and modified silicas was carried out. Influence of chemical modification of silica surface on active substance release rate was shown. Presence of methylsilyl groups in silica surface layer significantly decrease the rate of sodium diclofenac from release silica matrix into water or buffer solution.*