

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****АЭРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ SiO_2 , МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КОВАЛЕНТНО СВЯЗАННЫМИ АРОМАТИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ****С.А. Лермонтов^{1*}, Н.А. Сипягина¹, А.Н. Малкова¹, А.Е. Баранчиков², В.К. Иванов², Х.Э. Ёров²**¹Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл почта: lermontov52@yandex.ru²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, 119991, Москва, Ленинский пр., 31

Гибридные аэрогели (АГ), полученные согелированием тетраметоксисилана (ТМОС) и 3-аминопропилтриметоксисилана (АПТМС) в мольном соотношении ТМОС:АПТМС=4:1, были модифицированы путём ацилирования аминогруппы остатками бензойной и салициловой кислот. Удельная площадь поверхности модифицированных образцов составила 170–220 м²/г. Показано, что выдерживание АГ в водно-изопропанольном растворе при 37°C в течение 24 ч не приводило к высвобождению свободных кислот в раствор, в то время как в 0.5% HCl при 37°C происходил гидролиз амидной связи с образованием свободных кислот. Данный результат позволяет предположить, что АГ, модифицированные остатками биологически активных органических кислот, могут быть использованы для медленного высвобождения лекарственных препаратов в организме.

Ключевые слова: аэрогели; сверхкритическая сушка; модификация поверхности**DOI:** 10.18097/BMCRM00037**ВВЕДЕНИЕ**

Аэрогели представляют собой уникальные мезопористые материалы с размером пор 2–50 нм. Для аэрогелей характерна высокая пористость (до 99%), низкая плотность, высокая удельная площадь поверхности (до 1000 м²/г и более) и низкая теплопроводность [1]. Получение аэрогелей основано на золь-гель методе и включает в себя несколько стадий: синтез золя (коллоидного раствора с равномерно распределёнными коллоидными частицами), гелирование золя и сверхкритическая сушка, при которой жидкость беспрепятственно удаляется из пор геля, не разрушая их. Благодаря наличию уникальных свойств, аэрогели могут найти применение в качестве высокоэффективных тепло- и звукоизоляторов, сорбентов, катализаторов, лекарственных препаратов, в Черенковских детекторах [2–5].

Ранее были предприняты попытки использования аэрогелей в качестве сорбентов для лекарственных препаратов, и было показано, что скорость выделения лекарства из аэрогелевой матрицы связана с гидрофобностью матрицы [6]. Мы решили исследовать выделение органических препаратов, ковалентно связанных с аэрогелевой матрицей, с целью использования аэрогелей в качестве потенциальных систем доставки лекарственных препаратов (drug delivery system, DDS).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

3-аминопропилтриметоксисилан (АПТМС, 95%), изопропанол (ИПС, 99.5+%), HF (40% раствор), тетраметоксисилан (ТМОС, 99%), метилбензоат (99%), метилсалицилат (99%) (все реактивы “Acros”, США) применяли без дополнительной очистки.

Величины удельной площади поверхности аэрогелей определяли методом низкотемпературной адсорбции азота с использованием анализатора АТХ-06 (“КАТАКОН”, Россия) с применением модели Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ) по 6 точкам. Перед измерениями проводили дегазацию образцов в токе сухого гелия при 200°C в течение 30 мин.

ИК-спектры регистрировали с использованием спектрометра “Perkin Elmer” (США) в диапазоне волн 4000–350 см⁻¹ (таблетки KBr, содержание образца 0.25–0.5 мас. %).

ВЭЖХ проводили на приборе Миллихром А-02 (“ЭкоНова”, Россия), колонка ProntoSIL 120-5C18 AQ, 2×75 мм, 5 мкм.

Методика получения аэрогелей**1. Получение мономеров****1.1. Синтез бензоат-модифицированного АПТМС (1)**

2.15 г (0.012 моль) АПТМС и 1.63 г (0.012 моль) метилбензоата поместили в стальной автоклав и нагревали 14 ч при температуре 120°C. Желтоватый полученный продукт затем упаривали (30°C и 0.0067 МПа) для удаления выделившегося в ходе реакции метанола.

1.2. Синтез салицилат-модифицированного АПТМС (2)

Мономер был получен по методике, описанной для бензоат-замещённого мономера.

2. Получение гелей**2.1. Получение гелей, модифицированных бензоатом (1)**

1.54 г (0.010 моль) ТМОС и 0.717 г (0.0025 моль) АПТМС 1 растворяли в 2.28 г (0.038 моль) изопропилового спирта, охлаждали с помощью ледяной бани, затем добавляли раствор 0.063 г (0.00126 моль)



HF (40%) в 0.91 г (0.0505 моль) воды и перемешивали в течение нескольких с. Полученные золи (3-5 мл) переносили в цилиндрические полипропиленовые контейнеры. Гелирование происходило в течение 10 с. Далее гели выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего промывали изопропанолом один раз в сутки в течение 5 дней.

2.2. Получение гелей, модифицированных салицилатом (2)

Гели были получены по методике, описанной для бензоата.

3. Сверхкритическая сушка

Сверхкритическую сушку в CO_2 проводили в установке, состоящей из насоса высокого давления для CO_2 – Supercritical 24 (“SSI”, США), стального реактора ёмкостью 50 мл и регулятора обратного давления BPR (“Waters”, США). Образец промывали жидким CO_2 в течение 2 ч при температуре 20°C и давлении 15 МПа, затем повышали температуру в реакторе до 50°C и промывали образец сверхкритическим CO_2 (15 МПа) в течение 2–2.5 ч. Затем постепенно снижали давление в нагретом автоклаве до атмосферного, автоклав охлаждали до комнатной температуры и вскрывали.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью получения перспективных лекарственных препаратов пролонгированного действия были синтезированы аэрогели на основе SiO_2 , содержащие ковалентно связанные бензойную и салициловую кислоты по схеме, приведённой на рисунке 1.

Внешний вид аэрогелей приведён на рисунке 2.

Полученные материалы, а также промежуточные соединения были охарактеризованы методами низкотемпературной адсорбции азота и ИК-спектроскопии. Удельная площадь поверхности аэрогелей, модифицированных бензойной кислотой, составила $170 \text{ м}^2/\text{г}$, а для образцов, модифицированных салициловой кислотой – $220 \text{ м}^2/\text{г}$.

Наличие амидной связи в обоих аэрогелях подтверждается данными ИК-спектроскопии. Так, для образца, содержащего бензойную кислоту, полосы амидной связи проявлялись при 1636 см^{-1} и 1568 см^{-1} ; для образца, содержащего салициловую кислоту, аналогичные полосы проявлялись при 1618 см^{-1} и 1544 см^{-1} .

При выдерживании полученных образцов аэрогелей в водно-изопропанольном растворе в течение 24 ч при температуре 37°C не происходит

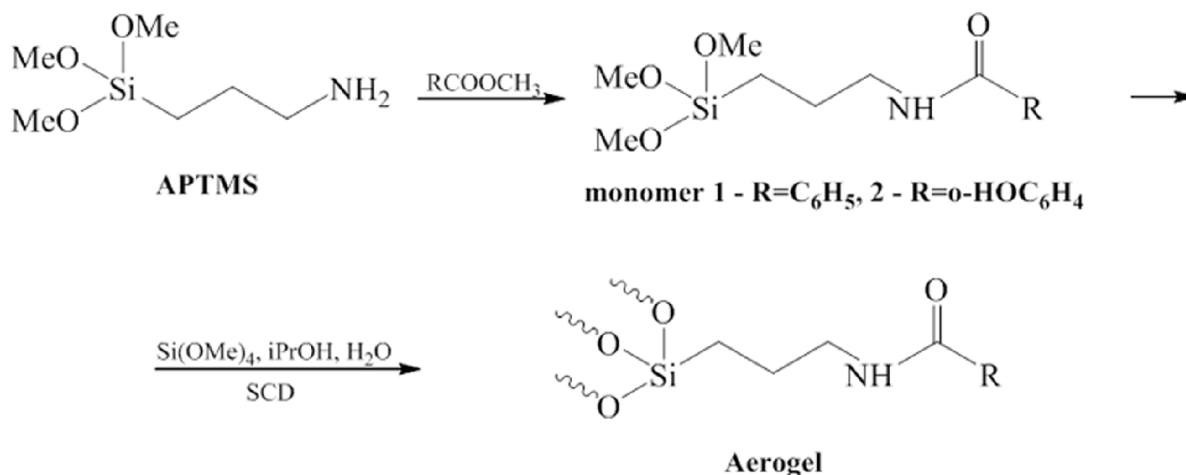


Рисунок 1. Синтез аэрогелей, модифицированных ароматическими кислотами

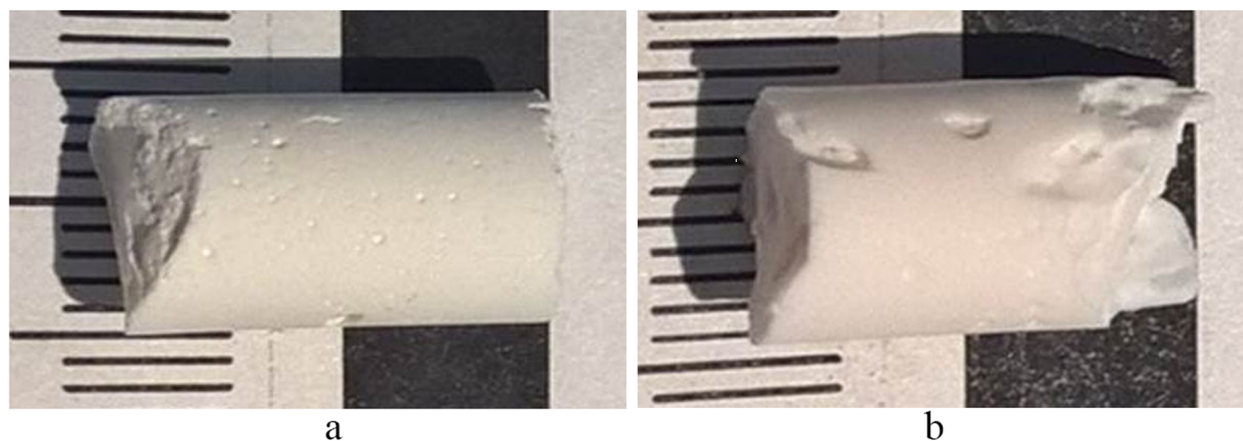


Рисунок 2. Внешний вид аэрогелей, содержащих ковалентно связанную бензойную (а) и салициловую (б) кислоты.

выделения в растворитель свободных бензойной и салициловой кислот, а также их производных. Это даёт основание считать, что на основе аэрогелей с ковалентно связанными биологически активными соединениями удастся получить лекарства пролонгированного действия – расщепление амидной связи будет происходить только под действием кислоты и непосредственно в организме. Для проверки этого предположения мы обработали аэрогель, содержащий ковалентно связанную бензойную кислоту, 0.5% раствором HCl (аналог желудочного сока) в водно-изопропанольном растворе при 37°C и нашли, что после 15 ч выдерживания в растворе хроматографически обнаруживается свободная бензойная кислота в количестве 5% от содержания в аэрогеле. Альтернативный вариант иммобилизации лекарственных препаратов на функциональных аэрогелях может состоять в замене амидной связи на более лабильную сложноэфирную $RC(O)-O-CH_2$, которая будет легче подвергаться гидролизу в физиологических средах организма.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант 14-13-01150, синтез и изучение характеристик полученных аэрогелей), испытания гидролитической устойчивости проводились в рамках Государственного задания 2018 года (тема № 0090-2014-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hüsing, N., & Schubert, U. (2005) Aerogels. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (pp. 748–769). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KaA. DOI: 10.1002/14356007.c01_c01
2. Wittwer, V. (1992) Development of aerogel windows. Journal of Non-Crystalline Solids, 145(C), 233–236. DOI: 10.1016/S0022-3093(05)80462-4
3. Alexa, L.C., Huber, G.M., Lolos, G.J., Farzanpay, F., Garibaldi, F., Jodice, M., Leone, A., Perrino, R., Papandreou, Z., Humphrey, D.L., Ulmer, P., DeLeo, R. (1995) Empirical tests and model of a silica aerogel Cherenkov detector for CEBAF. Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, 365(2–3), 299–307. DOI: 10.1016/0168-9002(95)00515-3
4. Reynolds, J.G., Coronado, P.R., & Hrubesh, L.W. (2001) Hydrophobic aerogels for oil-spill clean up - Synthesis and characterization. Journal of Non-Crystalline Solids, 292(1–3), 127–137. DOI: 10.1016/S0022-3093(01)00882-1
5. Teichner, S.J., Nicolaon, G.A., Vicarini, M.A., & Gardes, G.E.E. (1976) Inorganic oxide aerogels. Advances in Colloid and Interface Science, 5(3), 245–273. DOI: 10.1016/0001-8686(76)80004-8
6. Smirnova I., Suttiruengwong S., Seiler M., Arlt W. (2005) Dissolution Rate Enhancement by Adsorption of Poorly Soluble Drugs on Hydrophilic Silica Aerogels, Pharm. Dev. Technol. 9 443–452. DOI: 10.1081/PDT-200035804

Поступила: 30. 05. 2018.
Принята к публикации: 11. 08. 2018.

SiO₂-BASED AEROGELS MODIFIED BY COVALENTLY BONDED AROMATIC ACIDS AS POTENTIAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

S.A. Lermontov^{1}, N.A. Sipyagina¹, A.N. Malkova¹, A.E. Baranchikov², V.K. Ivanov², Kh.E. Yorov²*

¹Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: lermontov52@yandex.ru
²Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
31 Leninsky av., Moscow, 119991 Russia

Hybrid aerogels (AGs) containing NH₂-group were acylated by benzoic and salicylic acids. The acylated AGs had the specific area value of 170–220 m²/g and were not deacylated in H₂O-iPrOH mixture at 37°C during 24 h. In 0.5% HCl at 37°C hydrolysis takes place releasing free acids and giving the possibility to use aminoaerogels as drug delivery system.

Key words: aerogels; supercritical drying; surface modification

ACKNOWLEDGMENTS

The research was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 14-13-01150, synthesis and studying of the aerogels' characteristics), hydrolytic resistance tests was accomplish within the state assignment of 2018 (theme No. 0090-2014-0005).