

Н.В. Роик

ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕЗОПОРИСТЫЕ КРЕМНЕЗЕМЫ КАК НОСИТЕЛИ ДЛЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина, E-mail: roik_nadya@ukr.net*

В работе рассмотрено влияние структурных характеристик и химической природы поверхностного слоя кремнеземных материалов с гексагонально упорядоченной структурой мезопор на процессы капсулирования биологически активных соединений и их последующего высвобождения. Осуществлен сравнительный анализ эффективности органокремнеземных систем для пролонгированного и pH-контролируемого перехода молекул биологически активных веществ из пор носителя в окружающую среду.

Ключевые слова: МСМ-41, биологически активное вещество, высвобождение, наноклапан

С момента открытия в 1992 году мезопористых кремнеземов с геометрически упорядоченной структурой пор [1, 2] ученые всего мира проявляют возрастающий интерес к усовершенствованию методик их синтеза, анализу структуры и практическому использованию в биомедицине и биотехнологии. Благодаря уникальной структуре, характеризующейся наличием дальнего порядка в упаковке пор, большому суммарному объему пор, высокой удельной поверхности, такие кремнеземы обладают значительным потенциалом для транспортировки и контролируемого высвобождения биологически активных веществ (БАВ). Наиболее перспективными в этом отношении являются мезопористые кремнеземы типа МСМ-41 и SBA-15 с гексагональной упаковкой цилиндрических пор диаметром от 1.5 до 10 нм. Их применение в качестве носителей открывает возможность решения ряда проблем, возникающих в процессе использования индивидуальных лекарственных соединений: увеличение количества действующего вещества, поставляемого в организм, уменьшение побочных эффектов, связанных с его приемом, обеспечение контролируемой доставки к пораженным тканям и высвобождения под действием внешних факторов. Частицы МСМ-41 размером 50–300 нм способны преодолевать физиологические барьеры и достигать тканей, нуждающихся в лечебном воздействии [3].

Представленные в литературе результаты исследований наглядно демонстрируют возможность осуществления контроля над процессами заполнения пор кремнезема молекулами биологически активного адсорбата и последующего их высвобождения путем регулирования геометрических параметров пористой структуры и морфологии частиц.

Одним из основных факторов, влияющих на адсорбцию, является геометрическое соответствие молекул адсорбата и пор носителя. Скорость адсорбции БАВ увеличивается при уменьшении соотношения их размера к размеру пор МСМ-41 [4]. Как было установлено авторами работ [5, 6], величина заполнения молекулами БАВ (эфедрин, ибупрофен) мезопористых кремнеземов типа МСМ-41, полученных в присутствии темплата с различной длиной углеводородной цепочки (C₁₀–C₁₄), возрастает с увеличением диаметра пор и удельной поверхности носителя, а скорость высвобождения молекул “гостя” уменьшается по мере сужения пор носителя.

Наряду с размером пор, существенное влияние на процессы заполнения внутрипорового пространства кремнезема молекулами БАВ и дальнейшего их высвобождения оказывает морфология частиц носителя. Так, авторами работы [7] было изучено высвобождение ибупрофена – нестероидного противовоспалительного вещества с умеренной аналгетической и

жаропонижающей активностью, кремнеземными носителями: бимодальным кремнеземом с короткими хаотично расположенными порами, мезопористым кремнеземом типа МСМ-41 с гексагонально упорядоченной структурой длинных цилиндрических мезопор, а также кремнеземом типа SBA-15 с упорядоченной структурой длинных цилиндрических мезопор большого размера. Согласно полученным результатам, сферическая форма наноразмерных частиц бимодального кремнезема способствует тому, что его емкость и скорость высвобождения ибупрофена превышают соответствующие параметры для МСМ-41 и SBA-15. Установленная зависимость четко прослеживается и в ряду однотипных кремнеземов: переход эфедрина в раствор из внутрипорового объема частиц МСМ-41 продолговатой формы (С₁₄) протекает медленнее, чем в случае меньших по размеру сферических частиц с более упорядоченной структурой пор (С₁₂) [6]; скорость высвобождения ибупрофена увеличивается при уменьшении протяженности мезопористых каналов, которая определяется морфологией частиц МСМ-41 [8].

Еще одним фактором, влияющим на профиль высвобождения БАВ, является его физическое состояние. Высвобождение кристаллического и аморфного ибупрофена было изучено на примере кремнеземов, размер пор которых обеспечивает беспрепятственный переход молекул “гостя” в раствор [9]. Извлечение молекул БАВ лимитируется скоростью растворения, которая ниже для нанокристаллического ибупрофена по сравнению с аморфным [9]. Авторы работы [9] обращают внимание на то, что при отсутствии ограничений, вызванных диффузионными факторами и адсорбционными взаимодействиями, ключевая роль в процессе высвобождения БАВ принадлежит его физическому состоянию, которое существенным образом влияет на скорость растворения.

Присутствие реакционноспособных слабокислотных силанольных групп в поверхностном слое кремнезема открывает широкие перспективы для его целенаправленного химического модифицирования. Функционализация внешней поверхности частиц кремнезема не только оказывает определяющее влияние на их взаимодействие между собой и с

окружающей средой, но и создает пространственные ограничения для стремительного перехода БАВ из внутрипорового пространства в раствор, в то время как иммобилизация функциональных групп заданной природы на стенках пор способствует специфическому связыванию молекул БАВ.

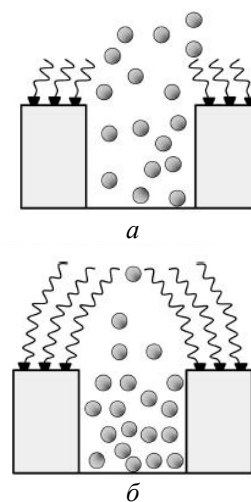


Рис. 1. Высвобождение молекул “гостя” из внутрипорового пространства кремнезема типа МСМ-41, вход в поры которого декорирован короткоцепочечными (а) и длинноцепочечными (б) алкильными группами [11]

В результате химического закрепления триметилсилильных групп на внешней поверхности частиц МСМ-41, каналы пор которых были заполнены ибупрофеном, авторам работы [10] удалось сузить входной диаметр пор, не затронув при этом внутренний объем носителя. Регулировать скорость высвобождения ибупрофена можно, изменяя степень модифицирования внешней поверхности МСМ-41 триметилсилильными группами. Такой подход позволяет сохранить высокую емкость мезопористого кремнезема и обеспечить контролируемое высвобождение БАВ путем создания пространственных препятствий на выходе из пор. Влияние длины углеводородных радикалов, расположенных в окружении входов в поры, на скорость перехода молекул “гостя” в раствор изучено в работе [11]. В результате химического закрепления этильных, бутильных, гексильных, октильных, децильных, октадецильных, докозильных и триакоктильных групп на внешней поверхности МСМ-41 образуется гибкий барьер, способствующий пролонгированному высвобождению молекул

из пор носителя (рис. 1) [11]. Время, необходимое для высвобождения 50 % вещества, возрастает экспоненциально с увеличением числа атомов углерода в алкильной цепочке.

Одновременная функционализация поверхности внутри пор и внешней поверхности частиц оказывает комплексное влияние на процесс высвобождения БАВ в результате изменения геометрических параметров пористой структуры носителя, химических взаимодействий между поверхностными группами и БАВ, а также смачиваемости органокремнезема. Как было показано в работе [12], химическое закрепление триметилсилильных групп в поверхностном слое МСМ-41 приводит к уменьшению степени заполнения носителя каптоприлом, который применяется для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Однако, благодаря уменьшению диаметра пор и повышению гидрофобности, наблюдается пролонгированное высвобождение БАВ из синтезированного органокремнезема.

Разграничить влияние размера пор и гидрофобного покрытия, полученного путем химического закрепления октильных и октадецильных групп в поверхностном слое SBA-15, на процесс высвобождения БАВ удалось авторам работы [13]. Было показано, что скорость высвобождения эритромицина – бактериостатического антибиотика из группы макролидов – уменьшается при переходе от SBA-15 к МСМ-41. Это хорошо согласуется с общепринятыми представлениями о влиянии размера пор на профиль высвобождения. Вместе с тем, модифицированием поверхности SBA-15 длинноцепочечными алкильными группами был получен органокремнезем, диаметр пор которого больше, чем у МСМ-41, а скорость перехода эритромицина в раствор значительно ниже [13]. Эти результаты свидетельствуют о существенном вкладе гидрофобных взаимодействий в удерживание БАВ внутри пор носителя. Помимо гидрофобных взаимодействий, следует принимать во внимание снижение смачиваемости модифицированных кремнеземов, что также влияет на процесс высвобождения БАВ [13].

Создание соответствующего функционального покрытия позволяет регулировать

процессы заполнения пор носителя БАВ и их последующего высвобождения посредством адсорбционных взаимодействий между молекулами “гостя” и поверхностными группами. Наиболее широко изучено влияние химической природы поверхностного слоя мезопористых кремнеземных носителей на удерживание молекул ибупрофена, в структуре которого присутствует пара-замещенное ароматическое кольцо и карбоксильная группа [14–18]. Имобилизация аминопропильных групп на поверхности МСМ-41 приводит к увеличению степени заполнения носителя ибупрофеном на 10 % и уменьшению скорости его высвобождения [14], что вызвано силами электростатического притяжения между кислотными группами БАВ и основными группами носителя, а также дополнительным вкладом гидрофобных взаимодействий. Положительный эффект химического закрепления аминопропильных групп на емкость мезопористых кремнеземов МСМ-41 и SBA-15 по отношению к ибупрофену отмечают также авторы работ [15, 16]. Высвобождение ибупрофена из функционализированных микросфер мезопористых носителей протекает медленнее, чем на немодифицированных кремнеземах [14, 15]. Однако следует отметить, что профиль высвобождения БАВ зависит от плотности прививки аминопропильных групп и их локализации. При одинаковой степени функционализации более выраженный пролонгирующий эффект в процессе высвобождения ибупрофена проявляют органокремнеземы типа МСМ-41, аминогруппы которых расположены в каналах пор [17]. Влияние целого ряда функциональных групп (фенильных, бензильных, бутильных, а также хлоро-, меркапто- и цианопропильных) на заполнение мезопористого кремнезема ибупрофеном и его последующее высвобождение было изучено в работе [18] (рис. 2). Благодаря вкладу электростатических взаимодействий, наибольшая степень заполнения ибупрофеном наблюдалась для носителей с привитыми полярными группами (амино-, меркапто- и цианопропильными). Введение бутильных и цианопропильных групп в поверхностный слой МСМ-41 значительно снижает скорость высвобождения ибупрофена в начальный период времени. По-видимому, это связано с небольшой плотностью отрицательного заряда на этих

функциональных группах, что позволяет молекулам БАВ при заполнении носителя проникать глубоко в поры, а не задерживаться вблизи входов. В этом случае переход молекул ибупрофена в раствор происходит постепенно. Следует отметить, что наиболее выраженный пролонгирующий эффект был зарегистрирован для кремнезёмов типа МСМ-41 с иммобилизованными amino- и меркаптопропильными группами [18]. По общей длительности высвобождения ибупрофена они превосходят в три раза мезопористые кремнезёмы с привитыми бутильными и цианопропильными группами. Авторы работы [18] связывают это с

большей электроотрицательностью amino- и меркаптопропильных групп, которые удерживают молекулы “гостя” благодаря образованию водородных связей. Стремительное высвобождение ибупрофена наблюдается в течение первых 7 ч (70–90 %) при контакте с раствором функциональных кремнезёмов с бензильными, фенильными и хлоропропильными группами. Вероятно, большая часть молекул “гостя” располагается на поверхности носителя, и поэтому переход в раствор не осложняется диффузионными факторами и адсорбционными взаимодействиями.

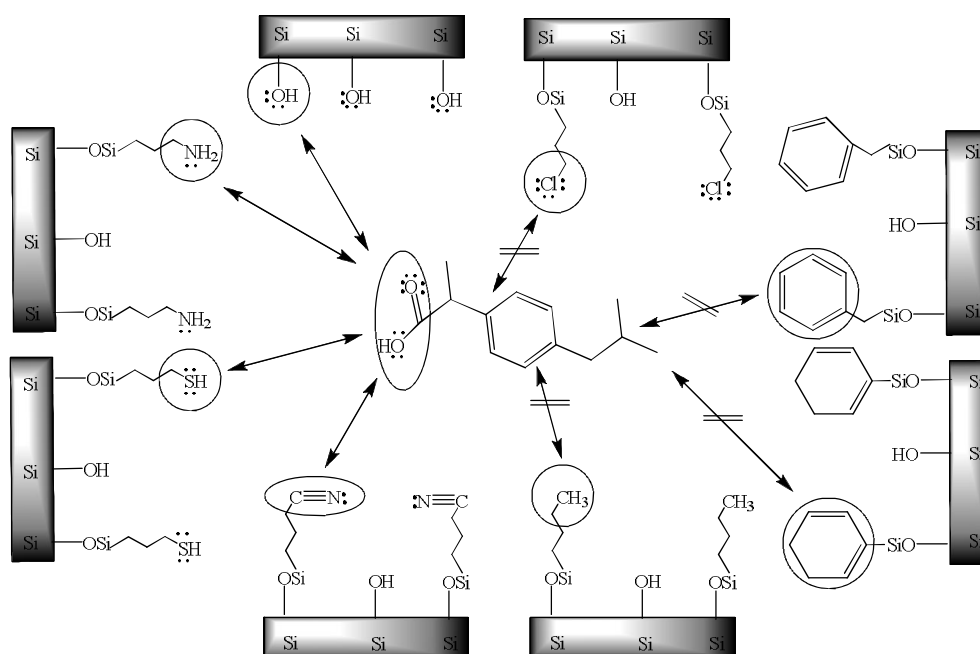


Рис. 2. Взаимодействие ибупрофена с функциональными группами, химически закрепленными в поверхностном слое МСМ-41 [18]

Преимущественное распределение адсорбата внутри мезопор или на внешней поверхности частиц кремнезема зависит не только от химической природы, но и от локализации функциональных групп, участвующих в адсорбционных взаимодействиях с молекулами “гостя” [19]. В результате использования различных подходов для введения аминопропильных групп в поверхностный слой SBA-15 были получены носители, отличающиеся степенью прививки и расположением функциональных групп. Установлено, что емкость синтезированных носителей по отношению к алендронату

натрия – бисфосфонатному веществу, проявляющему активность в лечении остеопороза, возрастает с увеличением содержания аминопропильных групп, выстилающих стенки пор. В то же время, максимальное количество БАВ, адсорбированного носителем, в котором функциональные группы расположены преимущественно вблизи входов в поры и на внешней поверхности частиц, не зависит от степени функционализации. Установлено [19], что количество привитых аминопропильных групп не влияет на скорость перехода алендроната натрия в раствор. Однако, для носителя с равномерным функциональным

покрытием наблюдается корреляция между степенью прививки и максимальной величиной десорбции биологически активного соединения: увеличение содержания аминопропильных групп приводит к уменьшению количества алендроната натрия, который переходит в раствор.

Наряду со спонтанным и пролонгированным переходом молекул “гостя” в раствор исследователей привлекает возможность контролируемого высвобождения БАВ из пор носителя под влиянием внешних факторов. Известно, что кислотность тканей, в которых протекает воспалительный процесс, отличается от физиологического pH здоровых клеток [20]. Поэтому перспективным подходом для транспортировки БАВ является создание систем, в которых контроль над высвобождением молекул “гостя” осуществляется посредством формирования или разрушения чувствительных к изменению pH связей (адсорбционных, координационных, химических). В работах [21, 22] показана возможность pH-контролируемого высвобождения БАВ, которые связаны с поверхностными функциональными группами носителя за счет электростатических взаимодействий. Было изучено удерживание тропеолина и сульфасалазина, обладающих противовоспалительным эффектом в лечении кишечных заболеваний, кремнеземами типа МСМ-41 с химически закрепленными триметиламмониевыми группами [21]. Эффективное заполнение мезопор модифицированных кремнезёмов анионными молекулами БАВ происходит при pH = 2–5. Установлено, что количество вещества, заполняющего поры, увеличивается с возрастанием плотности положительного заряда поверхности носителя. При pH = 7.4 наблюдается постепенный переход тропеолина и сульфасалазина в раствор вследствие электростатического отталкивания молекул БАВ и ионизированных остаточных силанольных групп кремнезема. Функционализация МСМ-41 аминопропильными группами приводит к повышению степени заполнения частиц мезопористого кремнезема индометацином – нестероидным противовоспалительным веществом, обладающим обезболивающей и жаропонижающей активностью [22]. Емкость аминосодержащего кремнезема возрастает на 9 % благодаря вкладу в процесс

адсорбции электростатических взаимодействий поверхностных аминогрупп носителя с карбоксильными группами индометацина. Как было показано авторами работы [22], высвобождение БАВ имеет pH-зависимый характер, уменьшаясь при переходе из нейтральной в кислую среду. Очевидно, переход индометацина в раствор с pH = 6.8 вызван действием сил электростатического отталкивания ионизированных силанольных групп поверхности и карбоксильных групп индометацина, несущих отрицательный заряд. Кроме того, дополнительный вклад в процесс высвобождения вносит повышение растворимости индометацина, наблюдаемое с ростом pH. Химическое закрепление азотсодержащих групп в поверхностном слое кремнезема способствует удерживанию адсорбата внутри пор в кислой среде благодаря электростатическим взаимодействиям, однако не может полностью предотвратить его переход в раствор [21, 22]. Даже в результате дополнительного адсорбционного модифицирования карбополом поверхности частиц аминокремнезема, содержащего индометацин, количество БАВ, которое переходит в раствор в течение первых 3 ч, уменьшается лишь в 2 раза [22].

Создание pH-контролируемых систем высвобождения БАВ может базироваться на чувствительных к изменению кислотности среды координационных взаимодействиях молекул БАВ с поверхностными группами мезопористого кремнезема. Опосредованное ионами Fe^{3+} формирование координационной связи между блеомицином – гликопептидным противораковым антибиотиком, и поверхностными аминогруппами, выстилающими стенки мезопор органо кремнезема типа SBA-15, способствует удерживанию лекарственного вещества носителем при физиологических значениях pH [23]. Разрыв координационной связи NH_2-Fe^{3+} в подкисленных растворах (при pH от 4 до 6) приводит к высвобождению блеомицина.

Иммобилизация доксорубицина – антрациклинового противоопухолевого антибиотика в порах МСМ-41 вследствие формирования чувствительной к изменению pH гидразоновой связи (рис. 3) не только способствует увеличению емкости носителя, но и позволяет регулировать процесс высвобождения путем изменения кислотности среды [24].

При $\text{pH} = 7$ физически сорбированный доксорубин прочно удерживается внутри пор за счет дополнительного вклада в процесс адсорбции гидрофобных и π - π взаимодействий с химически закрепленными молекулами БАВ. Подкисление раствора до $\text{pH} = 5$ приводит к гидролитическому отщеплению привитого доксорубина, что влечет за собой высвобождение адсорбционно связанных с ним молекул “гостя” [24].

Объемные структурные элементы, закрепленные на внешней поверхности частиц мезопористых кремнезёмов посредством чувствительных к изменению кислотности среды химических связей, могут физически препятствовать неконтролируемому высвобождению БАВ. Достижение определенного значения pH инициирует расщепление химической связи, удаление структурных элементов, блокирующих выходы из пор, и

переход молекул “гостя” в раствор. В работе [25] суперпарамагнитные частицы Fe_3O_4 были закреплены около входов в поры МСМ-41 с помощью 1,3,5-триазадамантановых групп (рис. 4).

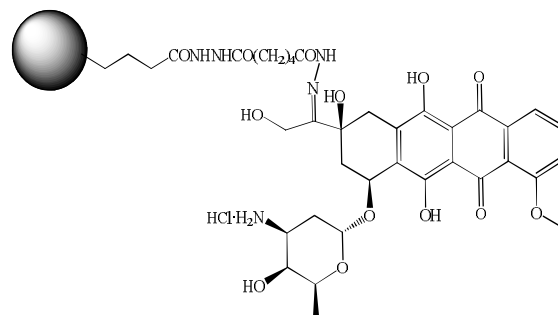


Рис. 3. Иммобилизация доксорубина в поверхностном слое МСМ-41 посредством гидролитически неустойчивой гидразоновой связи [24]

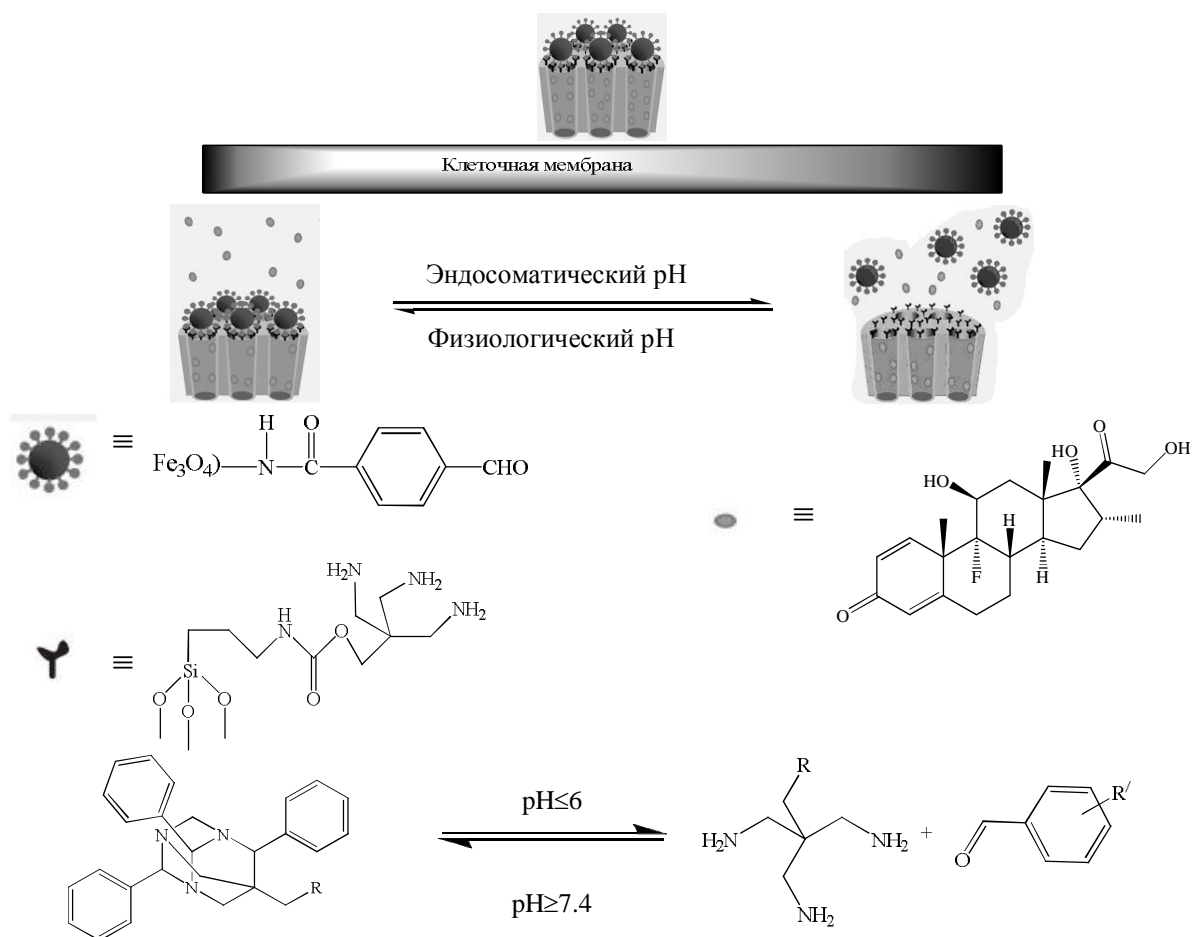


Рис. 4. Мезопористый кремнезём типа МСМ-41, снабженный суперпарамагнитными частицами Fe_3O_4 , закрепленными в окружении пор с помощью 1,3,5-триазадамантановых групп, чувствительных к изменению pH [25]

Синтезированные поверхностные структуры препятствуют высвобождению дексаметазона – глюкокортикоидного вещества, оказывающего противовоспалительное и противоаллергическое действие, при $\text{pH} = 7.4$. Быстрый переход молекул БАВ из мезопор носителя в раствор регистрируется в диапазоне pH от 5.0 до 6.0 [25]. Гибридные наночастицы не только сохраняют магнитные свойства и высокую биосовместимость, но и обеспечивают эффективный эндоцитоз и высвобождение молекул “гостя” в цитозоль.

Быстро реагирующая на изменение pH система была предложена авторами работы [26] для транспортировки и контролируемого высвобождения доксорубина (рис. 5). ПолипсевдоротаКСановые структуры, образованные химически закрепленными посредством азометиновой связи полиэтиленгликольными группами и макромолекулами α -циклодекстрина, выполняли роль

блокирующих клапанов, расположенных на внешней поверхности частиц МСМ-41. Гидролиз азометиновой связи начинается уже при $\text{pH} = 6.8$, а полное удаление полипсевдоротаКСана с поверхности носителя происходит при $\text{pH} = 5.0$ [26]. После накопления носителя в опухолевой ткани, кислотность которой ниже, чем здоровой, происходит частичное отщепление полипсевдоротаКСановых звеньев. Образовавшиеся в результате гидролиза положительно заряженные поверхностные аминогруппы способствуют дальнейшему эндоцитозу частиц кремнезема за счет электростатических взаимодействий с отрицательно заряженными клеточными мембранами. Таким образом, носитель попадает в эндосому с $\text{pH} = 5.0$, где и происходит окончательный гидролиз азометиновых связей, отщепление полипсевдоротаКСановых групп и высвобождение доксорубина.

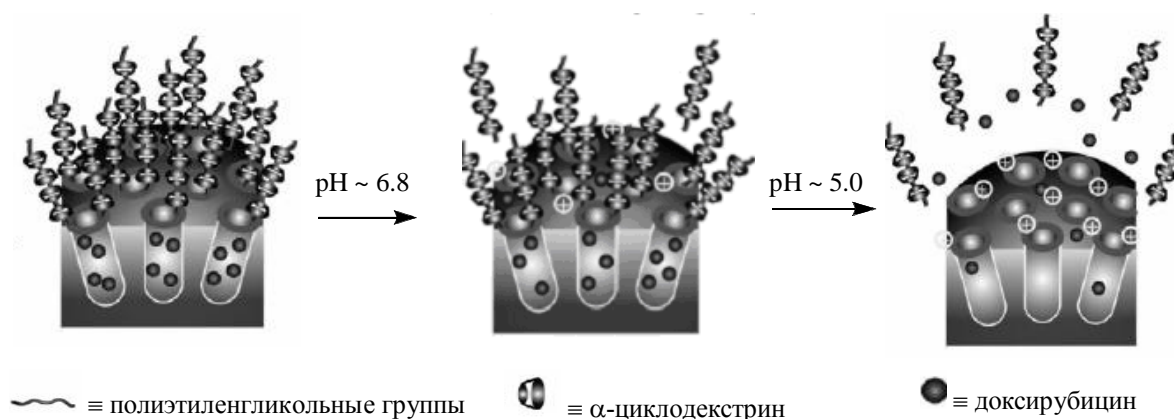


Рис. 5. pH -Контролируемое высвобождение доксорубина из кремнезема МСМ-41 с химически закрепленными около входов в поры полипсевдоротаКСановыми структурами [26]

Особое место среди лабильных поверхностных структур, расположенных около входов в поры и блокирующих выход из них, занимают чувствительные к изменению кислотности среды ионогенные молекулярные и супрамолекулярные поверхностные центры. Высвобождающая способность кремнезема МСМ-41, внешняя поверхность которого направленно модифицирована N -(2-аминоэтил)-3-аминопропильными или N -[N' -(N' -фенил)-2-амино-фенил]-3-аминопропильными группами, была изучена на примере пара-аминобензойной кислоты [27, 28], обладающей терапевтическим эффектом в отношении витилиго, склеродермы, герпеса, артрита. В результате

взаимодействия между привитыми алифатическими или ароматическими аминогруппами при $\text{pH} = 6.86$ происходит блокирование входов в поры и создаются пространственные препятствия для высвобождения БАВ (рис. 6). При $\text{pH} = 1.00$ положительно заряженные поверхностные аминогруппы отталкиваются друг от друга, открывая поры и освобождая путь для перехода пара-аминобензойной кислоты в раствор [27, 28].

Плотная прививка линейных полиаминов на поверхности частиц МСМ-41 (рис. 7) способствует образованию водородных связей между близко расположенными поверхностными группами при $\text{pH} = 6$, что приводит к

формированию “щеточной” структуры с открытыми порами [29–31]. Протонирование аминогрупп при $\text{pH} = 3$ вынуждает полиаминные радикалы расходиться в стороны под действием сил электростатического отталкивания, формируя “веерную” структуру, и

перекрывать выходы из пор [29–31]. Таким образом, варьируя плотность прививки ионогенных групп в окружении входов в поры кремнезема, можно целенаправленно влиять на pH -контролируемое высвобождение БАВ из мезопористого пространства.

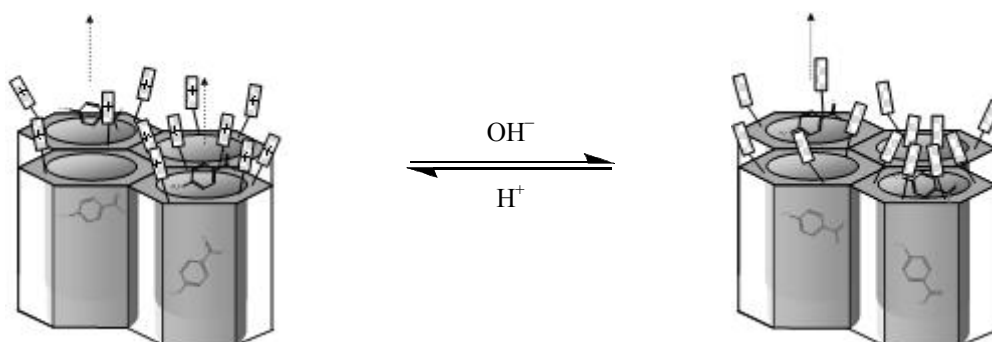


Рис. 6. Схема pH -контролируемого высвобождения БАВ из кремнезема типа MCM-41, снабженного N-(2-аминоэтил)-3-аминопропильными или N-[N'-(N'-фенил)-2-аминофенил]-3-аминопропильными поверхностными группами (плотность прививки – 5 групп на одну пору) [27]

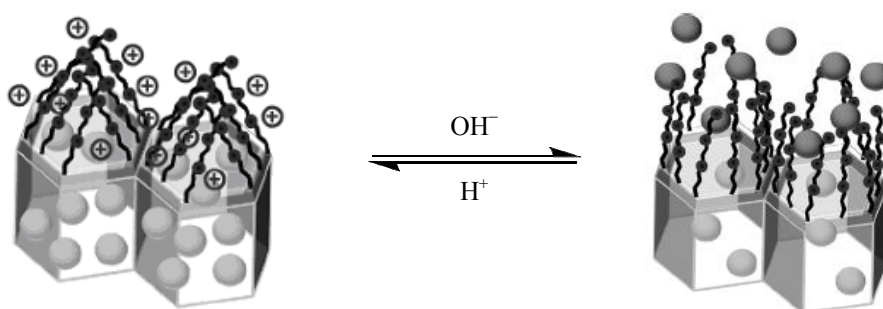


Рис. 7. Схема pH -контролируемого высвобождения БАВ из кремнезема типа MCM-41, снабженного полиаминными поверхностными группами (плотность прививки – 30 групп на одну пору) [29–31]

Более сложными по сравнению с ионогенными молекулярными поверхностными центрами являются супрамолекулярные структуры, состоящие из фрагмента, привитого на внешней поверхности частиц кремнезема, и скользящей вдоль него мобильной части. Приближение мобильной составляющей клапана к поверхности кремнезема вызывает блокирование входа в пору, и десорбция молекул БАВ прекращается. Путем изменения кислотности среды можно обеспечить удаление подвижной части pH -управляемого клапана от поверхности кремнезема и беспрепятственное высвобождение молекул адсорбата. При создании носителей биологически активных соединений на основе MCM-41 как мобильную часть наноклапана используют циклические соединения, которые способны формировать супрамолекулярные комплексы включения с

органическими группами, химически закрепленными вблизи входов в поры [32–34]. Авторами работы [35] изучено высвобождение кумарина – биологически активного вещества, оказывающего спазмолитическое, успокаивающее, эстрогенное, анальгезирующее, сенсibiliзирующее и антимикробное действие, кремнеземом типа MCM-41, поверхность которого снабжена супрамолекулярными клапанами, сформированными при участии химически закрепленных нафтилсодержащих диалкиламмониевых групп и дибензо-24-краун-8. Переход молекул БАВ в раствор происходит после разрушения поверхностных комплексов включения под действием оснований. Самоорганизующиеся псевдоротахсановые структуры были сконструированы на поверхности частиц MCM-41 на основе кукурбитурила [36, 37] и химически

закрепленных в окружении входов в поры N-(6-аминогексил)аминометильных и триазолсодержащих бисаммониевых групп. Молекулы родамина Б – флуоресцентного красителя, применяемого для определения интенсивности и направления потоков жидкости, надежно удерживаются внутри пор носителя в нейтральной и кислой среде. Депротонирование аминогрупп в щелочной среде ($\text{pH} = 10$) ведет к спонтанному разрушению комплекса и открытию пор органо кремнезема [36, 37]. Имобилизованные на поверхности частиц МСМ-41 фрагменты, состоящие из трех аминогрупп, разделенных четырех- и шестичленными алкильными цепочками, образуют поверхностные комплексы включения различного строения с кукурбитурилом [36]. При $\text{pH} = 9$ в протонированном состоянии находятся только две аминогруппы, расположенные ближе к поверхности матрицы, в то время как аминобензильная группа с меньшим значением pK_a еще не несет положительного заряда. Поэтому кукурбитурил, который предпочтительнее взаимодействует с протонированными аминогруппами, блокирует входы в поры. При подкислении раствора терминальные аминобензильные группы заряжаются положительно и формируют более устойчивый комплекс включения с макромолекулами кукурбитурила, что приводит к открытию входов в поры и высвобождению родамина Б [36].

Для создания лабильных супрамолекулярных структур в поверхностном слое кремнезема МСМ-41 может использоваться уникальная способность комплексов включения, образованных с участием циклодекстринов, обратимо диссоциировать под влиянием внешних факторов. Носитель для рН-контролируемого высвобождения доксорубицина был синтезирован в результате формирования поверхностных супрамолекулярных комплексов при участии химически закрепленных около входов в поры МСМ-41 N-метилбензилимидазольных групп и β -циклодекстрина [38]. Было показано, что привитые азотсодержащие группы образуют прочный комплекс включения с β -циклодекстрином при $\text{pH} = 7.4$, препятствуя высвобождению БАВ из внутрипорового пространства. Протонирование N-метилбензилимидазольных групп, которое имеет место при $\text{pH} < 6$, приводит к диссоциации

поверхностного комплекса включения и переходу доксорубицина в раствор.

В результате иммобилизации псевдополиротаксановых образований около входов в поры МСМ-41 были получены носители для рН-контролируемого высвобождения БАВ [39]. Переход в раствор кальцеина – флуоресцентного красителя для комплексометрического определения кальция, регулируется обратимым формированием комплекса включения поверхностных полиэтилениминных групп с α - или γ -циклодекстрином. При $\text{pH} = 11$ нанизанные на линейный полимер макромолекулы циклодекстрина блокируют поры носителя, препятствуя высвобождению кальцеина. Подкисление среды (pH от 8 до 5) приводит к протонированию полиэтилениминных групп, ослаблению их взаимодействий с α - или γ -циклодекстрином, разрушению поверхностных супрамолекулярных структур и беспрепятственному переходу красителя в раствор [39].

Структурные особенности, в сочетании с биосовместимостью и отсутствием токсического влияния на живые организмы, позволяют рассматривать наноразмерные частицы мезопористого кремнезема МСМ-41 как уникальные резервуары для транспортировки и контролируемого высвобождения биологически активных веществ. Благодаря целенаправленному модифицированию геометрических параметров пористой структуры, морфологии частиц и химической природы поверхностного слоя кремнезема можно не только увеличить дозировку БАВ, но и регулировать продолжительность его высвобождения. Наряду с емкостью и кинетическими параметрами, важным показателем эффективности носителя является чувствительность к изменению рН среды, которая гарантирует удерживание молекул “гостя” при физиологических значениях кислотности ($\text{pH} = 7.4$) и его высвобождение в эндосомах ($\text{pH} = 5.0$). Поскольку переход молекул БАВ в раствор из пор функционализированных МСМ-41 происходит, в той или иной степени, уже при первом контакте носителя с раствором, обеспечить надежную защиту от преждевременной десорбции и контролируемое высвобождение можно лишь путем блокирования входов в поры

pH-чувствительными объемными структурными элементами, закрепленными на внешней поверхности частиц носителя. Наиболее перспективным является конструирование лабильных pH-управляемых супрамолекулярных поверхностных структур – наноклапанов, состоящих из поверхностного фрагмента и подвижной составляющей, которая способна переходить в раствор при изменении кислотности среды и открывать выход из поры. Несмотря на существующее разнообразие макромолекул, пригодных для

блокирования входов в поры носителя в результате формирования поверхностных комплексов включения, приоритет принадлежит циклодекстринам. Это обусловлено не только pH-зависимым характером комплексообразования с участием циклических олигосахаридов, но и их высокой биосовместимостью. После диссоциации поверхностного комплекса макромолекулы циклодекстрина могут выступать в роли “хозяина” для БАВ, высвобождаемого носителем, повышая тем самым его стабильность и биодоступность.

Функціоналізовані мезопористі кремнезemi як носії для вивільнення біологічно активних речовин

Н.В. Роїк

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, roik_nadya@ukr.net*

В роботі розглянуто вплив структурних характеристик та хімічної природи поверхневого шару кремнеземних матеріалів з гексагонально впорядкованою структурою мезопор на процеси капсулювання біологічно активних сполук та їх подальшого вивільнення. Здійснено порівняльний аналіз ефективності органокремнеземних систем для пролонгованого та pH-контрольованого переходу молекул біологічно активних сполук з пор носія в оточуюче середовище.

Ключові слова: MCM-41, біологічно активна речовина, вивільнення, наноклапан

Functionalized mesoporous silicas as carriers for release of biologically active compounds

N.V. Roik

*Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, roik_nadya@ukr.net*

In the present work, the influence of structural characteristics and chemical nature of surface layer of silica materials with hexagonally arranged structure of mesopores on the processes of biologically active compounds capsulation and their subsequent delivery has been considered. A comparative analysis of effectiveness of organosilica systems for sustained and pH-controlled release of molecules of biologically active substances from pores of carrier into the surrounding medium has been realized.

Keywords: MCM-41, biologically active substance, release, nanovalve

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kresge C.T., Leonowicz M.E., Roth W.J. et al.* Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism // *Nature*. – 1992. – V. 359. – P. 710–712.
2. *Beck J.S., Vartuli J.C., Roth W.J. et al.* A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – V. 114. – P. 10834–10843.
3. *Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.-W., Lin S.-Y.* Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2008. – V. 60. – P. 1278–1288.
4. *Kisler J.M., Dahler A., Stevens G.W., O'Connor A.J.* Separation of biological molecules using mesoporous molecular sieves // *Micropor. Mesopor. Mater.* – 2001. – V. 44–45. – P. 769–774.
5. *Horcajada P., Ramila A., Perez-Pariente J., Vallet-Regi M.* Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate // *Micropor. Mesopor. Mat.* – 2004. – V. 68. – P. 105–109.
6. *Marzouqa D.M., Zughul M.B., Taha M.O., Hodali H.A.* Effect of particle morphology and pore size on the release kinetics of ephedrine from mesoporous MCM-41 materials // *J. Porous Mater.* – 2012. – V. 19. – P. 825–833.
7. *Gao L., Sun J., Zhang L. et al.* Influence of different structured channels of mesoporous silicate on the controlled ibuprofen delivery // *Mater. Chem. Phys.* – 2012. – V. 135. – P. 786–797.
8. *Qu F., Zhu G., Lin H. et al.* A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials // *J. Solid State Chem.* – 2006. – V. 179. – P. 2027–2035.
9. *Shen S.-C., Ng W.K., Chia L., Hu J., Tan R.B.H.* Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: Effect of pore and particle size // *Int. J. Pharm.* – 2011. – V. 410. – P. 188–195.
10. *Tang Q., Xu Y., Wu D. et al.* Studies on a new carrier of trimethylsilyl-modified mesoporous material for controlled drug delivery // *J. Control. Release*. – 2006. – V. 114. – P. 41–46.
11. *Aznar E., Sancenon F., Marcos M.D. et al.* Delivery modulation in silica mesoporous supports via alkyl chain pore outlet decoration // *Langmuir*. – 2012. – V. 28. – P. 2986–2996.
12. *Qu F., Zhu G., Huang S., Li S., Qiu S.* Effective controlled release of captopril by silylation of mesoporous MCM-41 // *Chem. Phys. Chem.* – 2006. – V. 7. – P. 400–406.
13. *Doadrio J.C., Sousa E.M.B., Izquierdo-Barba I. et al.* Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern // *J. Mater. Chem.* – 2006. – V. 16. – P. 462–466.
14. *Manzano M., Aina V., Arean C.O. et al.* Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: Effect of particle morphology and amine functionalization // *Chem. Eng. J.* – 2008. – V. 137. – P. 30–37.
15. *Szegedi A., Popova M., Goshev I., Mihaly J.* Effect of amine functionalization of spherical MCM-41 and SBA-15 on controlled drug release // *J. Solid State Chem.* – 2011. – V. 184. – P. 1201–1207.
16. *Song S.-W., Hidajat K., Kawi S.* Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: influence of surface properties on matrix-drug interactions // *Langmuir*. – 2005. – V. 21. – P. 9568–9575.
17. *Munoz B., Ramila A., Perez-Pariente J. et al.* MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator // *Chem. Mater.* – 2003. – V. 15. – P. 500–503.
18. *Horcajada P., Ramila A., Ferey G., Vallet-Regi M.* Influence of superficial organic modification of MCM-41 matrices on drug delivery rate // *Solid State Sci.* – 2006. – V. 8. – P. 1243–1249.
19. *Nieto A., Balas F., Colilla M. et al.* Functionalization degree of SBA-15 as key factor to modulate sodium alendronate dosage // *Micropor. Mesopor. Mater.* – 2008. – V. 116. – P. 4–13.
20. *Hunt C.A., MacGregor R.D., Siegel R.A.* Engineering targeted *in vivo* drug delivery. I. The physiological and physicochemical principles governing opportunities and limitations // *Pharm. Res.* – 1986. – V. 3. – P. 333–344.
21. *Lee C.-H., Lo L.-W., Mou C.-Y., Yang C.-S.* Synthesis and characterization of positive-charge functionalized mesoporous silica

- nanoparticles for oral drug delivery of an anti-inflammatory drug // *Adv. Funct. Mater.* – 2008. – V. 18. – P. 3283–3292.
22. *Tzankov B., Yoncheva K., Popova M. et al.* Indometacin loading and *in vitro* release properties from novel carbopol coated spherical mesoporous silica nanoparticles // *Micropor. Mesopor. Mater.* – 2013. – V. 171. – P. 131–138.
23. *Zheng H., Che S.* Amino/quaternary ammonium groups bifunctionalized large pore mesoporous silica for pH-responsive large drug delivery // *RSC Adv.* – 2012. – V. 2. – P. 4421–4429.
24. *Kim M.S., Jeon J.B., Chang J.Y.* Selectively functionalized mesoporous silica particles with PEGylated outer surface and the doxorubicin-grafted inner surface: Improvement of loading content and solubility // *Micropor. Mesopor. Mater.* – 2013. – V. 172. – P. 118–124.
25. *Gan Q., Lu X., Dong W. et al.* Endosomal pH-activatable magnetic nanoparticle-capped mesoporous silica for intracellular controlled release // *J. Mater. Chem.* – 2012. – V. 22. – P. 15960–15968.
26. *Gao Y., Yang C., Liu X. et al.* A multi-functional nanocarrier based on nanogated mesoporous silica for enhanced tumor-specific uptake and intracellular delivery // *Macromol. Biosci.* – 2012. – V. 12. – P. 251–259.
27. *Roik N.V., Belyakova L.A.* Chemical design of pH-sensitive nanovalves on outer surface of mesoporous silicas for controlled storage and release of aromatic amino acid // *J. Solid State Chem.* – 2014. – V. 215. – P. 284–291.
28. *Roik N.V., Belyakova L.A., Dziačko M.O.* Mesoporous silica equipped with pH-sensitive nanovalves for controlled liberation of para-aminobenzoic acid // *Proceedings of E-MRS 2014 Spring Meeting.* – France, Lille. – 26–30 May 2013. – P. Q.PI 1
29. *Casasus R., Marcos M.D., Martinez-Manez R. et al.* Toward the development of ionically controlled nanoscopic molecular gates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – P. 8612–8613.
30. *Casasus R., Climent E., Marcos M.D. et al.* Dual aperture control on pH- and anion-driven supramolecular nanoscopic hybrid gate-like ensembles // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 1903–1917.
31. *Bernardos A., Aznar E., Coll C. et al.* Controlled release of vitamin B2 using mesoporous materials functionalized with amine-bearing gate-like scaffoldings // *J. Controll. Rel.* – 2008. – V. 131. – P. 181–189.
32. *Yang Y.-W.* Towards biocompatible nanovalves based on mesoporous silica nanoparticles // *Med. Chem. Commun.* – 2011. – V. 2. – P. 1033–1049.
33. *Ambrogio M.W., Thomas C.R., Zhao Y.-L. et al.* Mechanized silica nanoparticles: a new frontier in theranostic nanomedicine // *Accounts of Chem. Res.* – 2011. – V. 44, N 10. – P. 903–913.
34. *Li Z., Barnes J.C., Bosoy A. et al.* Mesoporous silica nanoparticles in biomedical application // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – P. 2590–2605.
35. *Nguyen T.D., Leung K.C.-F., Liong M. et al.* Construction of a pH-driven supramolecular nanovalve // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8, N 15. – P. 3363–3366.
36. *Klichko Y., Khashab N.M., Yang Y.-W. et al.* Improving pore exposure in mesoporous silica films for mechanized control of the pores // *Micropor. Mesopor. Mater.* – 2010. – V. 132. – P. 435–441.
37. *Angelos S., Yang Y.-W., Patel K. et al.* pH-responsive supramolecular nanovalves based on cucurbit[6]uril pseudorotaxanes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 2222–2226.
38. *Meng H., Xue M., Xia T. et al.* Autonomous *in vitro* anticancer drug release from mesoporous silica nanoparticles by pH-sensitive nanovalves // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 12690–12697.
39. *Park C., Oh K., Lee S.C., Kim C.* Controlled release of guest molecules from mesoporous silica particles based on a pH-responsive polypseudorotaxane motif // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 1455–1457.

Поступила 15.05.2014, принята 09.07.2014