

Для цитирования:

Парфенюк Е.В., Долинина Е.С., Власенкова М.И. Влияние pH среды на кинетику адсорбции антикоагулянта варфарин на мезопористых диоксидах кремния. *Иzv. вузов. Химия и хим. технология.* 2016. Т. 59. Вып. 6. С. 58-63.

For citation:

Parfenyuk E.V., Dolinina E.S., Vlasenkova M.I. Effect of pH on adsorption kinetics of anticoagulant warfarin on mesoporous silica materials. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2016. V. 59. N 6. P. 58-63.

УДК 544.723: 544.4:544.4.032.7

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

Елена Владимировна Парфенюк (✉), Екатерина Сергеевна Долинина, Мария Игоревна Власенкова, Лаборатория «Химия гибридных наноматериалов и супрамолекулярных систем», Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045
E-mail: evp@isc-ras.ru (✉), terrakott37@mail.ru, vlasenkova.mariya2012@mail.ru

ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ НА КИНЕТИКУ АДсорБЦИИ АНТИКОАГУЛЯНТА ВАРФАРИН НА МЕЗОПОРИСТЫХ ДИОКСИДАХ КРЕМНИЯ

С целью разработки условий получения лекарственных композитов варфарин-диоксид кремния методом адсорбции из раствора изучено влияние pH адсорбционной среды на кинетику адсорбционных взаимодействий варфарина с мезопористыми диоксидами кремния с различной химией поверхности. Наблюдаемые эффекты объяснены с точки зрения pH-зависимого равновесия между структурными формами варфарина в растворе и заряда поверхности адсорбентов. Определена стадия, лимитирующая скорость процесса адсорбции.

Ключевые слова: адсорбция, кинетика, pH среды, мезопористый диоксид кремния, варфарин

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

Elena V. Parfenyuk, Ekaterina S. Dolinina, Mariya I. Vlasenkova
Laboratory of Chemistry of Hybrid Nanomaterials and Supramolecular Systems, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, Russia, 153045
E-mail: evp@isc-ras.ru (✉), terrakott37@mail.ru, vlasenkova.mariya2012@mail.ru

EFFECT OF pH ON ADSORPTION KINETICS OF ANTICOAGULANT WARFARIN ON MESOPOROUS SILICA MATERIALS

Synthesis and study of drug composites based on porous silica is promising area for development of new drug formulations with improved pharmacological and consumer properties. Adsorption is one of easiest and fruitful preparation method of drug composites with porous materials. To develop conditions of preparation of novel silica composites with anticoagulant warfa-

rin by adsorption, the influence of medium pH on kinetics of warfarin adsorption on mesoporous silica materials with different surface chemistry was studied. For this purpose unmodified mesoporous silica was synthesized by sol-gel method. The phenyl and mercaptopropyl modified silica materials were prepared by grafting. The results of kinetic study showed that the warfarin adsorption predominantly follows the pseudo-second-order kinetics. The rate constants of the pseudo-second-order (k_2) were found to be dependent on pH and presence of the organic surface groups. The effects were explained by pH-dependent structural diversity of the drug and surface charge of the silica adsorbents as well as their surface heterogeneity. It was established that film diffusion is the rate-controlling step of the adsorption.

Key words: adsorption, kinetics, medium pH, mesoporous silica, warfarin

Растворы играют огромную роль в жизни и деятельности людей. Они являются основой функционирования нашего организма (кровь, лимфа, желудочный сок и пр.). Без жидкофазных материалов немислим наш быт, не могут существовать различные отрасли промышленности, сельское хозяйство.

С другой стороны, растворы и индивидуальные жидкости (растворители) часто выступают в качестве сред для проведения процессов. Практическое осуществление многих процессов в жидких средах более эффективно, чем их проведение в твердом или газообразном состоянии. Путем изменения свойств жидкой среды можно изменять реакционную способность соединений в растворах, селективно управлять ходом процесса, направляя его в сторону получения желаемых продуктов, воздействовать на его скорость. Огромная роль в разработке научных основ создания жидкофазных материалов и принципов управления процессами в жидких средах принадлежит члену-корреспонденту Академии наук Г.А. Крестову и его ученикам. В настоящее время, когда разработки инновационных технологий получения твердофазных материалов, в том числе и наноматериалов, находятся в фокусе внимания ученых всего мира, ценность этих научных основ многократно возросла, и они получили дальнейшее развитие. Знания о свойствах жидкой среды, закономерностях их влияния на процессы формирования твердофазных материалов различной природы необходимы для получения материалов с заданными свойствами.

Адсорбция является одним из наиболее распространенных и простых методов получения новых композитов, в том числе лекарственных. Как показывают литературные данные, адсорбция многих лекарственных веществ на пористом диоксиде кремния может коренным образом изменить их свойства и поведение в биологической

среде, например, повысить растворимость плохо растворимых лекарственных соединений [1], увеличить их фотостабильность [2], изменить кинетику их поступления в биологическую среду [3]. Такие изменения являются следствием адсорбционных взаимодействий лекарственного вещества с внешней и внутренней поверхностью адсорбентов. При этом в подавляющем большинстве случаев количество адсорбированного вещества, энергия взаимодействия адсорбат-адсорбент, а также кинетика процесса адсорбции зависят от свойств среды, из которой осуществляется адсорбция.

Цель данной работы состоит в выяснении влияния кислотности среды на кинетику адсорбции лекарственного вещества варфарин на мезопористых диоксидах кремния с различной химической природой поверхности: немодифицированном диоксиде кремния (НМДК), фенилмодифицированном (ФМДК) и меркаптопропилмодифицированном (МПМДК) диоксидах кремния. Такая информация необходима для разработки технологии получения новых лекарственных форм варфарина с улучшенными фармакологическими характеристиками.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез мезопористых диоксидов кремния

Методики синтеза мезопористых диоксидов кремния детально описаны в [4]. Немодифицированный диоксид кремния (НМДК) был синтезирован золь-гель методом с использованием D-фруктозы в качестве агента, формирующего поры. Модифицированные образцы (ФМДК и МПМДК) были получены «прививкой» соответствующих органических групп к поверхности НМДК.

Определение заряда поверхности частиц диоксида кремния (ζ -потенциалов)

Электрокинетические потенциалы (ζ -потенциалы) частиц синтезированных материалов диоксида кремния в буферных растворах с рН 3,2,

содержащих 10 об.% этанола, были определены на анализаторе Zetasizer Nano (Malvern Instruments Ltd.) как среднее из пяти измерений.

Методика кинетического эксперимента

Раствор варфарина с начальной концентрацией $C_0 = 3 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹ и данным значением pH разливался в стеклянные бюксы (по 20 мл). В каждый бюкс добавлялась навеска диоксида кремния ($m = 0,1$ г). Бюксы помещались в термостат. Суспензии перемешивались с помощью магнитных мешалок. Через определенный промежуток времени из бюксов отбиралась проба (5 мл), центрифугировалась 10 мин при 10000 об/мин. Концентрация варфарина в надосадочном растворе определялась спектрофотометрически, используя калибровочные графики, полученные для каждого значения pH. Спектры записывались на спектрометре Agilent 8453 (Agilent Technologies, USA). Количество адсорбированного варфарина в момент времени t рассчитывался по формуле:

$$q_t = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V}{m}, \quad (1)$$

где C_t – концентрация варфарина, оставшаяся в растворе после адсорбции, V – объем раствора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенным ранее исследованиям [4] синтезированные диоксиды кремния являются мезопористыми, обладают высокой удельной поверхностью и объемом пор (табл. 1).

Таблица 1

Параметры пористой структуры адсорбентов [4]
Table 1. Parameters of porous structure of mesoporous silica materials [4]

Образец	Удельная поверхность, м ² ·г ⁻¹	Объем пор, см ³ ·г ⁻¹	Диаметр пор, нм
НМДК	628	0,42	3,6
ФМДК	407	0,23	3,0
МПМДК	404	0,23	3,2

Исследования кинетики адсорбции варфарина на мезопористых диоксидах кремния проведены при температуре 298 К из растворов, имеющих pH 1,6 и 3,2. Как было установлено нами ранее [4], в среде с pH 7,4 адсорбция варфарина не наблюдалась из-за электростатического отталкивания одноименно заряженных молекул антикоагулянта и поверхностей синтезированных адсорбентов.

Для оценки общей скорости процесса адсорбции экспериментально полученные кинетические изотермы адсорбции были описаны с помощью наиболее распространенных кинетических

моделей: псевдодопервого (ППП) (2) и псевдодвотерого (ПВП) (3) порядка [5]:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1 (q_{\text{рав}} - q_t), \quad (2)$$

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2 (q_{\text{рав}} - q_t)^2, \quad (3)$$

где q_t и $q_{\text{рав}}$ – количество адсорбированного вещества в момент времени t и при равновесии, k_1 и k_2 – константы скорости ППП и ПВП порядка соответственно. Результаты описания представлены в табл. 2.

Таблица 2

Кинетические параметры адсорбции варфарина на мезопористых диоксидах кремния при pH 1,6 и 3,2
Table 2. Kinetic parameters of warfarin adsorption onto mesoporous silica materials at pH 1,6 and 3,2

	pH 1,6	pH 3,2
НМДК	$k_1 = 2,37 \cdot 10^{-2}$ $q_{\text{рав}} = 1,051 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9389$ $k_2 = 5,22$ $q_{\text{рав}} = 0,988 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9958$	$k_1 = 2,09 \cdot 10^{-2}$ $q_{\text{рав}} = 0,841 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9066$ $k_2 = 3,60$ $q_{\text{рав}} = 0,630 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9889$
ФМДК	$k_1 = 2,23 \cdot 10^{-2}$ $q_{\text{рав}} = 1,647 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,8894$ $k_2 = 2,08$ $q_{\text{рав}} = 1,080 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9879$	$k_1 = 2,18 \cdot 10^{-2}$ $q_{\text{рав}} = 2,075 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,8475$ $k_2 = 2,73$ $q_{\text{рав}} = 1,202 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9843$
МПМДК	$k_1 = 1,77 \cdot 10^{-2}$ $q_{\text{рав}} = 1,249 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9519$ $k_2 = 2,38$ $q_{\text{рав}} = 1,132 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9805$	$k_1 = 2,17 \cdot 10^{-2}$ $q_{\text{рав}} = 1,354 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,8908$ $k_2 = 3,08$ $q_{\text{рав}} = 0,988 \cdot 10^{-2}$ $R^2 = 0,9894$

Примечание: Единицы измерения: k_1 , л·мин⁻¹; k_2 , г·(ммоль·мин)⁻¹; $q_{\text{рав}}$ ммоль·г⁻¹
Note: Units: k_1 , L·min⁻¹; k_2 , g·(mmol·min)⁻¹; q_e , mmol·g⁻¹

Как видно из данных, представленных в табл. 2, модель ПВП описывает экспериментальные кинетические кривые наиболее точно ($R^2 > 0,98$), поэтому далее будут обсуждаться величины константы скорости ПВП (Оцененная погрешность в величинах k_2 составила 4%). Из табл. 2 также следует, что:

- введение органических групп на поверхность диоксида кремния приводит к снижению величины k_2 при обоих значениях pH;

- увеличение pH среды адсорбции приводит к небольшому росту константы скорости адсорбции варфарина на модифицированных образцах, но к ее уменьшению почти в 1,5 раза при адсорбции на НМДК.

Наблюдаемые эффекты могут быть объяснены влиянием кислотности адсорбционной среды как на состояние варфарина в растворе, так и на заряд поверхности адсорбентов. Молекулы варфарина в растворе могут существовать в виде нескольких структурных изомеров, равновесие между которыми зависит от pH раствора: циклической гемикетальной (1), незаряженной открытоцепной (2) и депротонированной открытоцепной (3) форм [6, 7] (рис. 1). В сильнокислой среде варфарин находится в растворе преимущественно в виде циклических гемикеталей [6, 7], а кислотно-основные поверхностные группы диоксидов кремния протонированы (табл. 3). Благодаря дополнительному циклу, большая структурная жесткость молекул варфарина в гемикетальной форме по сравнению с другими формами способствует быстрому взаимодействию с многочисленными протонированными адсорбционными центрами на поверхности НМДК при pH 1,6. Следует подчеркнуть, что поверхность НМДК содержит только OH группы, т.е. является химически однородной. Этим объясняется наибольшая константа скорости адсорбции варфарина на НМДК в сильнокислой среде.

Таблица 3

Величины ζ -потенциала (mV) частиц диоксидов кремния в растворах различным значением pH
Table 3. ζ – potentials (mV) of silica particles in solutions of different pH

	pH 1,6 [4]	pH 3,2
НМДК	11,5	1,6
ФМДК	7,8	1,4
МПМДК	11,1	0,3

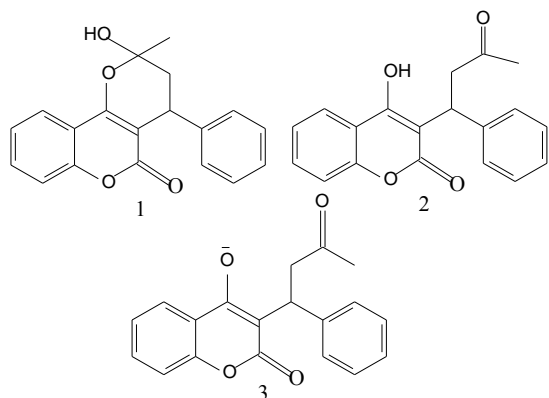


Рис. 1. Структурные формы варфарина: 1 - циклическая гемикетальная, 2 - незаряженная открытоцепная, 3 - депротонированная открытоцепная

Fig. 1. Structural isomers of warfarin: 1 – cyclic hemiketal form, 2 – neutral open side chain form, 3 – deprotonated open side chain form

Введение органических групп ($\text{SH}(\text{CH}_2)_3$, C_6H_5) на поверхность НМДК методом «прививки», т.е. замены части гидроксильных групп НМДК на указанные органические группы, приводит к ухудшению параметров пористой структуры модифицированных образцов (табл. 1), что может быть одной из причин уменьшения величины k_2 для ФМДК и МПМДК по сравнению с НМДК. Кроме того, поверхности модифицированных образцов являются химически неоднородными (рис. 2). Вероятно, что органические группы могут замедлять адсорбцию варфарина, создавая стерические препятствия диффузии варфарина к поверхности или/и вследствие сольватационных эффектов. Указанные факторы также приводят к уменьшению величины k_2 для модифицированных образцов.

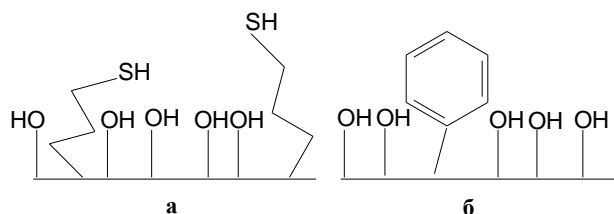


Рис. 2. Схематичное изображение функциональных групп на поверхности модифицированных образцов: а – МПМДК, б – ФМДК

Fig. 2. Schematic presentation of surface functional groups on modified silica adsorbents: а – mercaptopropyl modified silica, б – phenyl modified silica

Увеличение pH адсорбционной среды приводит к уменьшению положительного заряда поверхности (табл. 3), т.е. количество протонированных гидроксильных групп уменьшается, а количество незаряженных групп растет. При этом уменьшается также доля гемикеталей в растворе, а доля незаряженной и депротонированной открытоцепных форм варфарина возрастает [6, 7]. Все это приводит к падению константы скорости адсорбции варфарина на НМДК в растворе с pH 3,2 по сравнению с раствором с pH 1,6. Однако, по видимому, незаряженная открытоцепная форма варфарина охотнее взаимодействует с незаряженными адсорбционными центрами диоксида кремния. Кроме того, молекулы варфарина в незаряженной открытоцепной форме являются менее структурно жесткими, поэтому роль адсорбционных взаимодействий с органическими поверхностными группами (водородное связывание, π - π взаимодействие), которые требуют определенной ориентации молекул варфарина, возрастает. Поэтому константа скорости адсорбции варфарина на модифицированных образцах немного возрастает с увеличением pH раствора.

Чтобы выяснить механизм процесса адсорбции варфарина на мезопористых диоксидах кремния, была применена диффузионная модель Бойда [8], согласно которой движение вещества через пограничный слой, окружающий частицы адсорбента, определяет общую кинетику процесса адсорбции. Ключевым параметром модели является функция Бойда, Bt , которая зависит от доли адсорбированного вещества в данный момент времени ($F(t)$), а также от формы частиц. Значения функции Bt для каждого $F(t)$ даны в работе [9]. Согласно модели Бойда, линейная функция $Bt = f(t)$, проходящая через начало координат, свидетельствует о том, что диффузия в порах контролирует скорость процесса. Однако если функция является нелинейной или линейна, но не проходит через начало координат, пленочная диффузия является стадией, лимитирующей скорость адсорбции [8, 9]. На рис. 3 представлены зависимости функции Бойда для адсорбции варфарина на исследуемых диоксидах кремния при pH 1,6 (для pH 3,2 зависимости имеют аналогичный вид). Зависимости, приведенные на рис. 3, свидетельствуют о том, что лимитирующей стадией процесса адсорбции варфарина на всех исследуемых диоксидах кремния является пленочная диффузия независимо от исследуемого интервала pH адсорбционной среды.

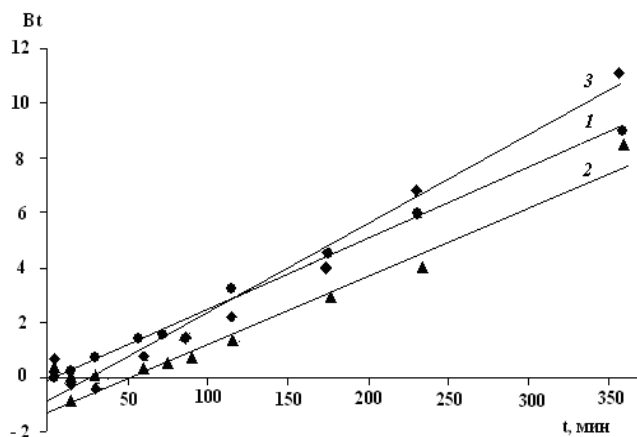


Рис. 3. Зависимости функции Бойда для адсорбции варфарина на мезопористых диоксидах кремния при pH 1,6: 1 – НМДК, 2 – ФМДК, 3 – МПМДК

Fig. 3. Boyd plots for warfarin adsorption onto mesoporous silica materials at pH 1.6: 1 – unmodified silica, 2 – phenyl modified silica. 3 – mercaptopyrpyl modified silica

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Speybroeck M., Barillaro V., Thi T.D., Mellaerts R., Martens J., Van Humbeek J., Vermant J., Annaert P., Van den Mooter G., Augustijns P.// J. Pharm. Sci. 2009. V. 98. N8. P.2648–2658.

Диффузионная модель Вебера Морриса [10] позволяет оценить толщину пограничного слоя на поверхности частиц диоксида кремния:

$$q_t = K_{B-M} \sqrt{t} + C, \quad (4)$$

где t – время, K_{B-M} – константа модели Вебера Морриса, C – константа, пропорциональная толщине пограничного слоя. Рассчитанные из экспериментальных кинетических изотерм величины C представлены в табл. 4. Данные, представленные в табл. 4, согласуются с выводами, сделанными выше. Наименьшая величина C наблюдается на НМДК, а наибольшая – на ФМДК при pH 1,6. Введение органических групп приводит к увеличению толщины пограничного слоя на поверхности частиц модифицированных диоксидов кремния, что замедляет процесс адсорбции варфарина.

Таблица 4

Величины константы C (ммоль·г⁻¹), рассчитанные по модели Вебера- Морриса, для адсорбции варфарина на мезопористых диоксидах кремния
Table 4. Weber-Morris constants C (mmol·g⁻¹) for warfarin adsorption on mesoporous silica materials

	pH 1,6	pH 3,2
НМДК	$3 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$
ФМДК	$14 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$
МПМДК	$11 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что кинетика адсорбции лекарственного вещества варфарин на мезопористых диоксидах кремния подчиняется закону псевдвторого порядка. Показано, что величина константы скорости k_2 зависит от кислотности среды и присутствия органических групп на поверхности адсорбентов. Эффект pH адсорбционной среды связан с pH-зависимым равновесием между структурными изомерами варфарина, а также зарядом поверхности диоксидов кремния. Установлено, что независимо от исследуемого интервала кислотности среды адсорбция варфарина контролируется пленочной диффузией.

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

Исследования выполнены на оборудовании центра коллективного пользования "Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований".

REFERENCES

1. Van Speybroeck M., Barillaro V., Thi T.D., Mellaerts R., Martens J., Van Humbeek J., Vermant J., Annaert P., Van den Mooter G., Augustijns P.// J. Pharm. Sci. 2009. V. 98. N8. P.2648–2658.

2. **Berlier G., Gastaldi L., Sapino S., Miletto I., Iliade P., Sapino S.** // Int. J. Pharm. 2013. V. 457. N 1. P. 177-186.
3. **Wang S.** // Micropor. Mesopor. Mater. 2009. V. 117. N 1. P. 1-9.
4. **Парфенюк Е.В., Долинина Е.С., Романова Н.С., Власенкова М.И.** // Перспект. матер. 2015. № 11. С. 45-55;
5. **McKay G., Ho Y.S., Ng J.C.Y.** // Separ. Purif. Meth. 1999. V. 28. N 1. P. 87-125.
6. **Vasquez J.M., Vu A., Schultz L.S., Vullev V.I.** // Biotechnol. Prog. 2009. V. 25. P. 906-914.
7. **Rosengren A.M., Karlsson B.C.G.** // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011. 407. P. 318-320
8. **Boyd Y.G.E., Adamson A.W., Myers L.S., Jr.** // J. Am. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 2836-2848.
9. **Reichenberg D.** // J. Am. Chem. Soc. 1953. V.75. P. 589-597.
10. **Weber W.J., Morris J.** // J. Sanitary Eng. Div., Am. Soc. Civ. Eng. 1963. V. 89. P. 31-60.
2. **Berlier G., Gastaldi L., Sapino S., Miletto I., Iliade P., Sapino S.** // Int. J. Pharm. 2013. V. 457. N 1. P. 177-186.
3. **Wang S.** // Micropor. Mesopor. Mater. 2009. V. 117. N 1. P. 1-9.
4. **Parfenyuk E.V., Dolinina E.S., Romanova N.S., Vlasenkova M.I.** // Perspektivnye Materialy. 2015. N 11. P. 45-55 (in Russian)
5. **McKay G., Ho Y.S., Ng J.C.Y.** // Separ. Purif. Meth. 1999. V. 28. N 1. P. 87-125.
6. **Vasquez J.M., Vu A., Schultz L.S., Vullev V.I.** // Biotechnol. Prog. 2009. V. 25. P. 906-914.
7. **Rosengren A.M., Karlsson B.C.G.** // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011. 407. P. 318-320
8. **Boyd Y.G.E., Adamson A.W., Myers L.S., Jr.** // J. Am. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 2836-2848.
9. **Reichenberg D.** // J. Am. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 589-597.
10. **Weber W.J., Morris J.** // J. Sanitary Eng. Div., Am. Soc. Civ. Eng. 1963. V. 89. P. 31-60.

*Поступила в редакцию 18.04.2016
Принята к опубликованию 25.05.2016*

*Received 18.04.2016
Accepted 25.05.2016*