
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЦЕОЛИТОВ В МОДЕЛЬНЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ© 2023 г. Н. Ю. Ульянова¹ *, Е. Ю. Бразовская¹, О. Ю. Голубева¹¹*Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН,
наб. Макарова, 2, Санкт-Петербург, 199034 Россия***e-mail: ternovayanatali@gmail.com*

Поступила в редакцию 23.05.2023 г.

После доработки 02.08.2023 г.

Принята к публикации 07.08.2023 г.

Проведено исследование стабильности синтетических и природных цеолитов в модельных биологических средах, имитирующих среду желудка (pH 1.8), плазму крови (pH 6.9) и кишечника (pH 8). Изучено влияние длительного воздействия (до 7 сут) биологических сред на кристаллическую структуру цеолитов Beta, Rho, Y и клиноптилолита. Степень деградации кристаллической структуры цеолитов контролировали с помощью рентгенофазового анализа. На основании полученных результатов сделаны выводы о перспективах применения синтетических и природных цеолитов в качестве носителей лекарственных препаратов.

Ключевые слова: цеолиты, стабильность, деградация, синтетическая биологическая жидкость, рентгенофазовый анализ

DOI: 10.31857/S0132665123600310, **EDN:** EMYKWB

Широкий спектр применения цеолитов в экологии, медицине и катализе обусловлен их адсорбционными, ионообменными и кислотно-основными свойствами. Отличаясь высокой стабильностью, большой площадью поверхности и способностью инкапсулировать и удерживать лекарственные вещества, цеолиты при этом обладают хорошей биосовместимостью. Благодаря чему многие цеолиты находят все большее применение в биомедицинской области [1–4]. Актуальные работы по изучению возможностей применения цеолитов в медицине описывают их использование для удаления токсинов из жидкостей организма в качестве носителей лекарственных средств [5–10] и раневых покрытий [11].

Существует несколько способов введения полученных лекарственных комплексов: пероральный — введение препаратов осуществляется через желудочно-кишечный тракт и парентеральный, то есть инъекционное введение препарата в кровоток. Пероральный путь на сегодняшний день является наиболее распространенным путем доставки лекарственных средств в желудочно-кишечный тракт [12, 13].

Адресное нацеливание лекарственных средств на желудок или тонкий кишечник может достигаться с помощью pH-зависимых матриц, к которым как раз и относятся цеолиты. Наличие развитой поверхности и большого количества различных функциональных групп позволяют “настраивать” свойства поверхности цеолитов под конкретные задачи. Матрица требуется для защиты лекарственных препаратов от неблагоприятных условий желудочно-кишечного тракта (например, желудочного сока,

желчных кислот и биodeградации), а также для лекарственных средств, которые могут вызывать раздражение слизистой оболочки желудка [14–16].

При выборе подходящей матрицы важное значение имеют ее физико-химические свойства: химический состав, свойства поверхности, размер и форма частиц, способ введения, дозы, а также стабильность матриц в условиях, в которых они будут использоваться. В литературе отсутствуют экспериментальные работы по исследованию стабильности природных и синтетических цеолитов в биологических жидкостях, а также по изучению изменений, которые претерпевает цеолитная структура, попадая в жидкости организма. Таким образом, целью работы являлось изучение стабильности различных типов цеолитов в модельных биологических средах.

В данной работе, варьируя значения pH, характерные для различных сред организма, готовили синтетическую биологическую жидкость (СБЖ) по методике, описанной в [17]. Для имитации физиологической среды было выбрано значение pH 6.9, что соответствует значению pH плазмы крови человека. Кислую среду, моделирующую среду желудка, готовили с помощью водного раствора соляной кислоты с pH 1.8. Щелочная среда с pH 8, соответствующая среде в кишечнике, была получена подщелачиванием воды гидроксидом натрия.

Синтез цеолитов проводили в гидротермальных условиях по отработанным методикам, использованным в работах [18, 19], из гелей соответствующих составов. Синтезированные цеолиты Rho, Beta, Y были сначала прокалены с целью удаления остатков органических молекул и сорбированной воды из пор цеолитов, а затем переведены в водородную форму и обозначены как H-Beta, H-Rho и H-Y [20]. Клиноптилолит Шивиртуйского месторождения (КЛ) исследовали в исходной форме, поскольку в работах по изучению сорбционных и ионообменных свойств используют природный цеолит в катионной форме.

Навески предварительно высушенных цеолитов H-Beta, H-Rho, H-Y и КЛ массой 400 мг помещали в стеклянные бюксы, в которые заливали по 40 мл модельного биологического раствора. Бюксы с образцами выдерживали в термостате при температуре 37°C в течение 7 сут. Затем образцы фильтровали. Рентгенофазовый анализ образцов проводили на порошковом дифрактометре Rigaku Corporation, SmartLab 3 ($\text{CuK}\alpha$ -излучение, режим работы – 40 кВ/40 мА; полупроводниковый точечный детектор (0D) – линейный (1D), Геометрия θ – θ , $2\theta = 5^\circ$ – 55° , (шаг $2\theta = 0.01^\circ$)).

На рис. 1 представлены рентгеновские дифрактограммы цеолитов после недельной обработки растворами, моделирующими биологические жидкости. Результаты показывают, что исследуемые цеолиты имеют различную стабильность в зависимости от pH среды, в которой они находятся. Для ряда цеолитов можно наблюдать уменьшение интенсивностей относительно их исходных водородных форм, что свидетельствует о частичном или полном разрушении их кристаллической решетки.

Наибольшее влияние на стабильность цеолитов оказывает среда, имитирующая среду желудка со значениями pH 1.8. Относительная кристалличность цеолитов уменьшается в ряду H-Rho > КЛ > H-Beta > H-Y до 31, 20, 12 и 0% соответственно. Наименее стабильным в кислой среде является цеолит H-Y. Его кристаллическая структура полностью разрушается и на рентгенограмме (рис. 1в, IV) наблюдается только аморфная фаза. Это может быть связано с тем, что цеолит Y синтезирован без использования органических темплатов, от которых может зависеть стабильность цеолитов. Такие цеолиты обычно имеют низкие значения силикатного модуля, который и обеспечивает устойчивость цеолитов к кислотам. При этом цеолит H-Y имеет наименьшую степень деградации, то есть проявляет наибольшую устойчивость к щелочной среде и СБЖ. Интенсивность его пиков на рентгенограмме остается без изменений. Устойчивость же к щелочной среде также объясняется низкими значениями силикатного модуля цеолита, так как на поверхности присутствуют небольшое коли-

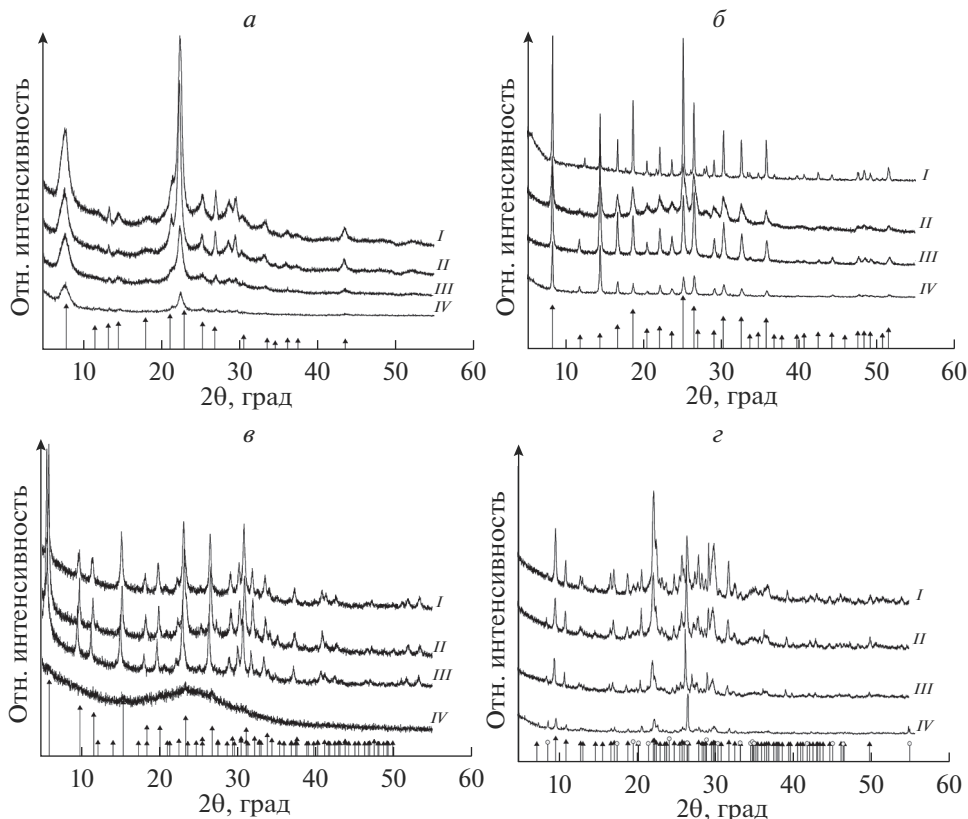


Рис. 1. Рентгеновские дифрактограммы образцов цеолитов, обработанных в модельных биологических средах в течение 7 сут: H-Beta (*a*), H-Rho (*б*), H-Y (*в*), КЛ (*з*). ▲ — штрих-диаграммы стандартов цеолитов Beta, Rho, Y, K; ○ — иллит. I — исходный цеолит, II — цеолит, обработанный в среде с pH 6.9, III — цеолит, обработанный в среде с pH 8, IV — цеолит, обработанный в среде с pH 1.8.

чество кремния, доступного для выщелачивания. В щелочной среде на 76% снижается относительная кристалличность у цеолита H-Beta и на 50% у цеолитов H-Rho и КЛ. Обработка цеолитов в среде СБЖ показывает, что все исследуемые цеолиты сохраняют свою кристаллическую структуру.

Способность цеолитов сохранять стабильность в возможных условиях их использования является одной из предпосылок для их использования в качестве носителей для доставки лекарственных препаратов с пролонгированным выходом. По результатам исследования можно сделать вывод, что цеолиты H-Beta, H-Rho, H-Y и КЛ остаются стабильными в модельных биологических средах кишечника и крови и могут быть использованы для дальнейших исследований в качестве носителей лекарственных препаратов. В зависимости от конкретной задачи (необходимости высвобождения лекарственного препарата в кислой или щелочной среде) может быть подобрана оптимальная цеолитная матрица.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института химии силикатов РАН (тема № 0081-2022-0001).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bacakova L., Vandrovцова M., Kopova I., Jirka I.* Applications of zeolites in biotechnology and medicine – a review // *Biomater. Sci.* 2018. V. 6 № 5. P. 974–989.
2. *Vallet-Regí M., Colilla M., Izquierdo-Barba I., Manzano M.* Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: current insights // *Molecules.* 2018. V. 23. № 1. P. 47.
3. *Trewyn B.G., Giri S., Slowing I.I., Lin V.S.Y.* Mesoporous silica nanoparticle based controlled release, drug delivery, and biosensor systems // *Chem. Commun.* 2000. V. 31. P. 3236–3245.
4. *Rimoli M.G., Rabaioli M.R., Melisi D., Curcio A., Mondello S., Mirabelli R.* Synthetic zeolites as a new tool for drug delivery // *J. Biomed Mater. Res. A.* 2008. V. 87. P. 156–164.
5. *Kontogiannidou E.* In vitro and ex vivo assessment of microporous Faujasite zeolite (NaX-FAU) as a carrier for the oral delivery of danazol // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2019. V. 51. P. 177–184.
6. *Golubeva O.Yu., Brazovskaya E.Y., Alikina Y.A., D'yachenko S., Zhernovoi A.* Synthesis and study of nanocomposites based on beta zeolite and magnetite for targeted drug delivery // *Glass Physics and Chemistry.* 2019. V. 45 № 1. P. 66–73.
7. *Koubaisy B., Toufaily J., Yaseen Z., Daou T.J., Jradi S., Hamieh T.* Adsorption of uremic toxins over dealuminated zeolites // *Adsorpt. Sci. Technol.* 2017. V. 35. № 1. P. 3–19.
8. *Cheah W.K., Ishikawa K., Othman R., Yeoh F.Y.* Nanoporous biomaterials for uremic toxin adsorption in artificial kidney systems: a review // *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 2017. V. 105. № 5. P. 1232–124.
9. *Ульянова Н.Ю., Куриленко Л.Н., Шамова О.В., Орлов Д.С., Голубева О.Ю.* Гемолитическая активность и сорбционная способность наночастиц цеолита БЭТА // *Физика и химия стекла.* 2020. Т. 46. № 2. С. 174–183.
10. *Souza I.M.S., García-Villén F., Viseras C., Perger S.B.C.* Zeolites as Ingredients of Medicinal Products // *Pharmaceutics.* 2023. V. 15. № 5. P. 1352.
11. *Widder K.J., Senyei A.E., Scarpelli D.G.* Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo // *Experimental Biology and Medicine.* 1978. V. 158. № 2. P. 141–146.
12. *Shreya A.B., Raut S.Y., Managuli R.S., Udupa N., Mutalik S.* Active Targeting of Drugs and Bioactive Molecules via Oral Administration by Ligand-Conjugated Lipidic Nanocarriers: Recent Advances // *AAPS PharmSciTech.* 2018. V. 20. № 1. 15.
13. *Homayun B., Lin X., Choi H.J.* Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals // *Pharmaceutics.* 2019. V. 11. № 3. P. 129.
14. *Rouge N., Buri P., Doelker E.,* Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery // *Int. J. Pharmaceut.* 1996. V. 136. P. 117–139.
15. *Thakral S., Thakral N.K., Majumdar D.K.* Eudragit: a technology evaluation // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013. V. 10. № 1. P. 131–149.
16. *Liu L., Yao W., Rao Y., Lu X., Gao J.* PH-Responsive carriers for oral drug delivery: challenges and opportunities of current platforms // *Drug Delivery.* 2017. V. 24 № 1. P. 569–581.
17. *Tas A.C., A Cuneit Tas.* Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37°C in synthetic body fluids // *Biomaterials.* 2000. V. 21. № 14. P. 1429–1438.
18. *Tang T., Zhang L., Dong H., Fang Z., Yu Q., Tang T.* The Royal Society of Chemistry 2017 // *RSC Adv.* 2017. V. 7. P. 7711–7717.
19. *Robson H.* Verified synthesis of zeolitic materials. Amsterdam: Elsevier, 2016.
20. *Golubeva O.Yu., Ul'yanova N.Yu.,* Stabilization of silver nanoparticles and clusters in porous zeolite matrices with Rho, Beta, and Paulingite structures // *Glass Physics and Chemistry.* 2015. V. 41. № 5. P. 537–544.