

Л66
М513



им. Д. И. Менделеева

МИНИСТЕРСТВО
ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**АЭРОГЕЛИ - НОВЫЕ
НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ
МАТЕРИАЛЫ: ПОЛУЧЕНИЕ,
СВОЙСТВА И
БИОМЕДИЦИНСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ.**

Москва
2012



04844686

Н. В. Меньшутина, И. В. Смирнова, П. А. Гуриков

**АЭРОГЕЛИ – НОВЫЕ
НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ МАТЕРИАЛЫ:
ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И
БИОМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Утверждено Редакционным советом
университета в качестве
учебного пособия



Москва
2012

УДК 577.1(075)
ББК 35.66
М51

Г 2013
2656

Рецензенты:

Кандидат химических наук, зав. кафедрой химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д. И. Менделеева
С. В. Попков

Доктор биологических наук, заведующая отделом нанолечарств Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича Российской академии медицинских наук
О. М. Ипатова

Меньшутина Н. В.

М51 Аэрогели – новые наноструктурированные материалы: получение, свойства и биомедицинское применение: учеб. пособие / Н. В. Меньшутина, И. В. Смирнова, П. А. Гуриков – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2012. – 60 с.
ISBN 978-5-7237-0972-0

Учебное пособие знакомит читателя с аэрогелями – новым классом материалов с исключительно низкой плотностью. Изложение ведется в традиционном ключе: от условий синтеза материала к его структуре, затем – к его свойствам, и лишь в конце – к возможным областям применения, прежде всего в фармацевтической отрасли. В тексте пособия приведены многочисленные ссылки на оригинальные публикации, что призвано помочь читателю, желающему глубже разобраться с предметом.

Предназначено для студентов и аспирантов, изучающих химические и фармацевтические технологии, а также химиков-неоргаников и материаловедов. Пособие будет полезно широкому кругу специалистов, работающих в химико-фармацевтической отрасли и желающих повысить свой профессиональный уровень.

УДК 577.1(075)
ББК 35.66

10620 - 2013

ГПНТБ СО РАН
Гос. Публ. Науч.-тех.
библиотека

ISBN 978-5-7237-0972-0

© Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, 2012
© Меньшутина Н. В., Смирнова И. В., Гуриков П. А., 2012

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
1. Основные свойства аэрогелей.....	6
1.1. Сверхкритическое состояние вещества и свойства сверхкритических флюидов.....	9
1.2. Применение сверхкритических флюидов.....	11
1.3. Золь-гель метод.....	14
1.4. Сушка влажного геля.....	16
2. Применение аэрогелей в фармацевтике.....	20
3. Модифицированные аэрогели на основе диоксида кремния: влияние функциональных групп на адсорбцию лекарственного вещества и кинетику его высвобождения.....	29
4. Фармацевтические разработки с использованием аэрогелей на основе диоксида кремния.....	33
4.1. Мягкие формы препаратов.....	33
4.2. Твердые формы препаратов.....	36
5. Термическое высвобождение активных компонентов из аэрогелей на основе диоксида кремния.....	36
6. Адсорбция и кристаллизация активных веществ в аэрогели.....	39
7. Аэрогели на основе диоксида кремния как носители для ферментов и белков.....	41
8. Органические аэрогели как системы доставки лекарств.....	44
9. Аэрогели на основе биополимеров.....	48
Заключение.....	50
Рекомендуемая литература.....	52

Список сокращений

- БАВ – биологически активное вещество
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ – Государственная фармакопея
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗГМ – золь-гель метод
ИК – ближняя инфракрасная область спектра
СКДУ – сверхкритический диоксид углерода
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
СКФ – сверхкритический флюид
ТМОС – триметоксиортосилиан
ТЭОС – тетраэтоксидортосилиан
УФ – ультрафиолетовая область спектра
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
DDS – Drug Delivery System (система доставки лекарств)
PLA – Polylactic acid (полилактичная кислота)
TGA – Thermal Gravimetric Analysis (термический гравиметрический анализ)
USP – United States Pharmacopeia (Государственная фармакопея США)

Введение

Открытие, разработка и внедрение в производство новых лекарственных препаратов является междисциплинарной задачей и требует больших временных и материальных затрат. Существует два основных пути создания новых лекарственных препаратов:

- синтез новых субстанций с последующим приготовлением из них готовых лекарственных форм стандартными технологическими операциями;
- использование уже известных, клинически испытанных субстанций для приготовления новых лекарственных форм с улучшенной биодоступностью, повышенной эффективностью действия и ослабленными побочными эффектами.

Работы по первому пути основаны на достижениях современной органической химии и биохимии, а также связаны с развитием новых процессов химической технологии (сублимационная и сверхкритическая сушка, процессы грануляции, микронизации, нанесения покрытий).

Второй путь фактически даёт новую жизнь старым активным веществам, клинические испытания которых уже проведены и синтез которых освоен в промышленных масштабах, однако в силу ряда причин их применение не столь эффективно по сравнению с новыми препаратами. Такими причинами могут быть низкая растворимость и всасываемость, быстрое разрушение в организме, отсутствие средств целенаправленной доставки в конкретные системы организма.

Для преодоления этих ограничений активные вещества могут инкапсулироваться в разнообразные носители и матрицы. Поскольку вещество в мелкодисперсном состоянии демонстрирует зачастую необычные свойства, усилия исследователей направлены на их внедрение в наносферы, нанотрубки, наночастицы полимеров, природные и синтетические нанопористые тела. Производство таких лекарственных форм требует модификации уже существующих и развитие новых направлений, таких как процессы сверхкритической адсорбции и экстракции, микронизации, сублимационной сушки, биотехнологии.

В настоящем пособии рассмотрены методы получения и применения в качестве носителя активных веществ аэрогелей – нанопористых материалов с высокой площадью внутренней поверхности (до 1000 м²/г), с развитой трёхмерной

структурой открытых пор наноразмерного масштаба ($10 \div 100$ нм), обладающих исключительно низкой плотностью. Адсорбция аэрогелями активных веществ из растворов в сверхкритических растворителях приводит к композитам с уникальной кинетикой высвобождения, которая зависит от степени гидрофобности аэрогеля, а также наличия тех или иных групп на поверхности его пор.

Выбор сверхкритических флюидов в качестве растворителей при сушке аэрогелей и в качестве среды для адсорбции из аэрогелей активных веществ обусловлен тем, что такие растворители не создают поверхностного натяжения в порах аэрогеля-адсорбента, и после их удаления структура пористого тела остаётся неповрежденной. Напротив, при удалении растворителей тепловой сушкой множество пор, особенно наноразмерных, «схлопывается». Такой способ сушки, при котором обычный растворитель замещается сверхкритическим, получил название сверхкритической сушки.

Авторы выражают надежду, что пособие поможет студентам познакомиться с увлекательным миром аэрогелей, а также пробудит самостоятельный творческий интерес в этой, пока еще далёкой от завершения области науки на стыке химии, физики и материаловедения.

1. Основные свойства аэрогелей

Аэрогель – макроскопический кластер, состоящий из микро- и наночастиц, как правило сферической формы, соединенных между собой химическими связями [1, 2]. Вещество, образующее каркас кластера, занимает малую часть объёма (0,2 – 15 %), оставшийся объем приходится на поры. В этом смысле поры представляют собой пустоты между частицами (глобулами), заполненные воздухом, что отражено в первой части названия «аэрогель» (рис. 1.1).

Уже первые образцы аэрогеля на основе диоксида кремния (рис. 1.2), полученные Кистлером (США) в 30-е годы прошлого века, имели плотность до 20 г/л [3], а полученные сейчас образцы демонстрируют плотность на порядок меньшую [4 – 6]. Удельная площадь внутренней поверхности аэрогеля находится в пределах 300 – 1000 м²/г [1, 2, 4]. Если вырезать небольшой кусок аэрогеля, но включающий в себя большое число отдельных частиц, в рамках

рассматриваемой модели он представляет собой фрактальный кластер. Фрактальная размерность кластера $D = 2,12 \pm 0,05$ [1, 7, 8].

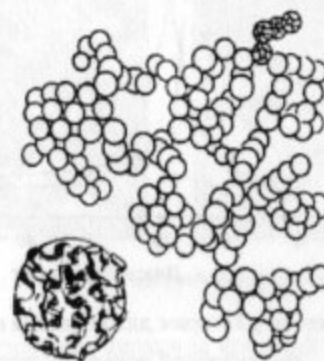


Рис.1.1. Схематическое представление структуры аэрогеля

В настоящее время получены аэрогели на основе элементарного углерода [9, 10], индивидуальных оксидов (кремния, алюминия, титана, германия) [11], их композиций, а также множества органических полимеров (альгинатов, фенолформальдегидных смол и пр.) [12]. Говоря далее об аэрогелях, будем иметь ввиду прежде всего аэрогели на основе диоксида кремния.

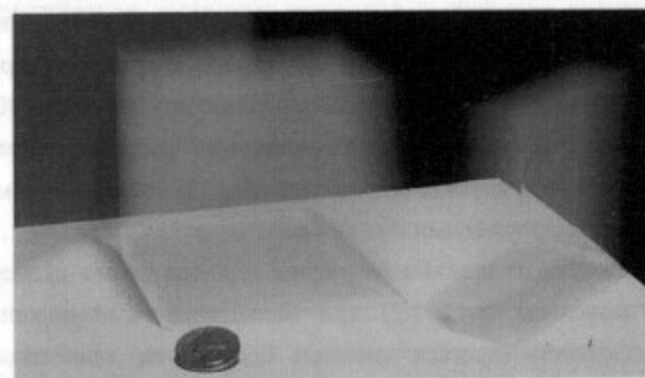


Рис. 1.2. Образцы аэрогеля на основе диоксида кремния

Распределение пор по размерам (рис. 1.3) [3] существенно зависит от способа получения аэрогеля [4].

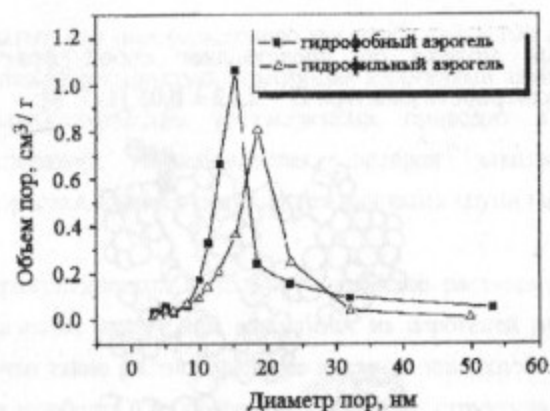


Рис. 1.3. Распределение пор по размерам для образцов аэрогелей с гидрофильной и гидрофобной поверхностью

Установлено, что частицы, образующие каркас аэрогеля приблизительно монодисперсны и могут иметь диаметр от 2 – 20 нм, что определяется условиями проведения золь-гель процесса. На рис. 1.4 приведены фотографии двух образцов аэрогеля, полученные методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в одинаковом масштабе [1, 2]. Обращает на себя внимание тот факт, что размеры глобул существенно различаются. Исследования аэрогелей рентгенофазовым анализом показывают что вещество, образующее каркас, при комнатной температуре аморфно, а процессы кристаллизации протекают с заметной скоростью лишь при температурах 700 – 900 °С [4, 11].

Сравнение результатов малоуглового рассеяния рентгеновского излучения и работ по азотной порометрии [1, 12] говорит о том, что поры в аэрогелях являются открытыми.

В зависимости от способа получения аэрогель может представлять собой прозрачные монолиты (рис. 1.2) или мелкодисперсный порошок. Удельная оптическая плотность аэрогеля диоксида кремния на длине волны 0,55 мкм составляет 11 ± 3 см²/г. При увеличении времени протекания процесса гелеобразования прозрачность образца существенно повышается [1].

Теплопроводность аэрогеля относительно мала. Для интервала температур 0 – 100 °С коэффициент теплопроводности составляет 10 – 20 мВт/(м²К) [13], что меньше соответствующего значения для воздуха (26 мВт/(м²К)) [1].

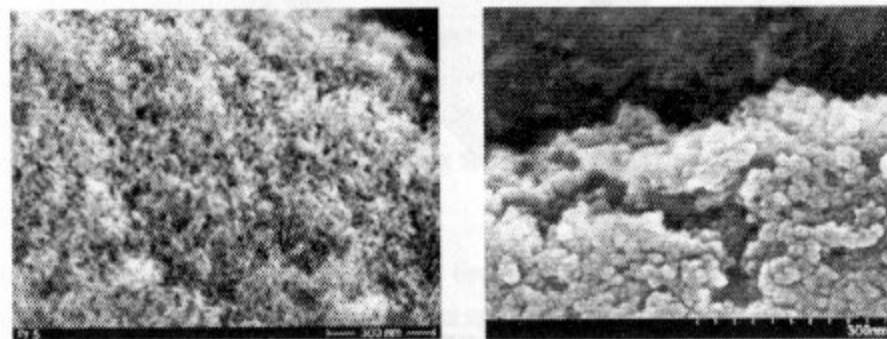


Рис. 1.4. Электронные фотографии аэрогелей

Следует различать аэрогели диоксида кремния и силикагели (ксерогели). При сравнимой площади внутренней поверхности пор, образцы аэрогелей имеют на два порядка меньшую плотность, что связано с большим количеством мезо- и макропор (так называемых транспортных пор) [14]. Также для аэрогелей характерна отмеченная выше структура с открытыми порами. Эти факторы существенно улучшают транспортные свойства аэрогелей, что чрезвычайно полезно в практических приложениях.

1.1. Сверхкритическое состояние вещества и свойства сверхкритических флюидов

Открытие критической точки вещества на линии равновесия «жидкость – газ» диаграммы состояния было сделано Каньяром де Ла-Туром (Франция) в 1822 году и лишь спустя три четверти века был опубликован обзор Вилларда (США) [15, 16], в котором описывались свойства ряда веществ в сверхкритическом состоянии. Сверхкритическим называют состояние вещества, в котором давление и температура превышают соответствующие критические значения (рис. 1.5). В области сверхкритического состояния две фазы – жидкая и газовая – становятся неразличимы. В окрестности критической точки система характеризуется аномальной восприимчивостью к изменениям внешних параметров. Так, например, изотермическая сжимаемость, изохорная и изобарная теплоёмкости резко возрастают [17].

Критические параметры ряда веществ приведены в табл. 1 [15].

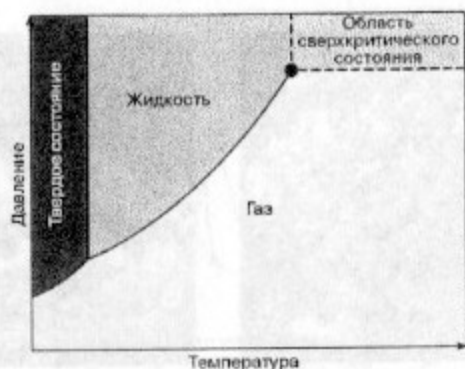


Рис. 1.5. Диаграмма состояния однокомпонентной системы «жидкость – газ»

Таблица 1

Параметры критической точки для некоторых веществ

Вещество	T, К	P, МПа	ρ , кг/м ³
C ₂ H ₄	282,1	5,041	214
Xe	289,5	5,840	1110
CO ₂	303,9	7,375	468
C ₂ H ₆	305,2	4,884	203
N ₂ O	309,4	7,255	452
NH ₃	405,3	11,350	235
C ₂ H ₅ OH	513,7	6,137	276
H ₂ O	646,9	22,060	322

По данным табл. 1 можно сделать вывод, что сверхкритический диоксид углерода (СКДУ) в силу сравнительно низких критических параметров, негорючести и дешевизны имеет перспективы широкого применения. Вода, дешевизна, распространённость и экологичность которой не подлежат сомнению, из-за высоких критических параметров пока не нашла широкого применения [15].

Одним из самых важных свойств СКФ является их способность растворять многие вещества, что обуславливает их возможное применение в качестве растворителей и экстрагентов. Сравнение ряда физических свойств обычных органических растворителей и СКФ показывает, что последние значительно менее вязки [17]: динамическая вязкость СКДУ (η) составляет ~ 0,05 сП, тогда как для *n*-

гептана она равна 0,3 сП. Важно отметить, что динамическая вязкость СКФ в сравнении с обычными газами выше в 3 – 10 раз, однако при этом СКФ имеют на два порядка большую плотность (300 – 800 кг/м³). Это означает, что СКФ обладают самыми низкими из возможных значений кинематической вязкости ν :

$$\nu = \frac{\eta}{\rho},$$

что определяет высокую интенсивность броуновского движения и сравнительно высокие коэффициенты диффузии в таких средах [16, 17].

1.2. Применение сверхкритических флюидов

Изменение структуры вещества в сверхкритическом состоянии по сравнению с газом и жидкостью, приводит к коренному изменению растворяющей способности СКФ. Так, например, сверхкритическая вода неограниченно смешивается с углеводородами [15], а при понижении давления система расслаивается с образованием двух фаз. Таким образом, растворяющая способность СКФ существенно зависит от внешних параметров – температуры и давления. Кроме отмеченной низкой кинематической вязкости, а также нулевого поверхностного натяжения и отсутствия капиллярного эффекта, СКФ обладают комбинацией уникальных свойств, что позволяет применять их в ряде технологических процессов [18, 19]:

- декофеинизация зёрен кофе сверхкритическим диоксидом углерода, проводимая в промышленных масштабах с 70-х гг. прошлого века [20]. В этом случае СКДУ выступает растворителем кофеина, который затем адсорбируется силикагелем (или цеолитами), а CO₂ поступает в рецикл. Благодаря высокой проникающей способности зёрна кофе не требуют измельчения;
- сверхкритическая экстракция хмеля СКДУ, которая имеет ряд преимуществ перед дихлорметаном. Последний не может быть полностью удалён из пастообразного экстракта. СКДУ лучше растворяет хмелевые смолы, что ведёт к уменьшению расхода растворителя и существенно снижает время проведения экстракции [21];
- деасфальтизация смазочных масел сверхкритическим пентаном и другими сверхкритическими алканами [16, 20]. Процесс основан на том, что в сверхкритическую фазу переходят все компоненты сырого масла, за исключением

тяжёлых асфальтовых фракций. Затем давление постепенно понижают так, чтобы оставаться в области сверхкритического состояния. При этом из раствора последовательно выделяются парафины, смолы, тяжёлые фракции. При понижении давления ниже критической точки выделяется очищенное масло [20].

Наряду с этими, освоенными в промышленных масштабах процессами, предпринимаются попытки применить СКФ в ряде других отраслей: масло-жировой (экстракция растительных масел), табачной (выделение алколоидов табака), парфюмерной (выделение растительных экстрактов), лесоперерабатывающей (импрегнирование древесины полимерами), текстильной (окраска тканей).

Применяются также СКФ в химических исследованиях в качестве сред для проведения химических реакций [22, 23] и сверхкритической флюидной хроматографии [24].

Отдельного обсуждения заслуживает применение СКФ в фармацевтической отрасли. В настоящее время разработаны методы получения нано- и микроформ лекарственных препаратов, использующие сверхкритические флюиды в качестве растворителей и осадителей. Измельчение и высушивание в потоке часто не дают частиц одинаковых по размеру, а также сопровождаются термической деградацией препарата. СКФ-растворители же позволяют получать сухие частицы с определёнными физико-химическими свойствами в одну стадию, а также микронизировать вязкие и маслообразные субстанции.

Самым популярным методом микронизации на сегодняшний день является RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) [25]. Он применяется в том случае, если субстанция достаточно хорошо растворима в СКФ. Раствор вещества в СКФ распыляется через форсунку. При расширении происходит резкое уменьшение давления, и растворитель переходит в газообразное состояние, а вещество осаждается в виде мелкодисперсного аэрозоля. Известны и другие модификации этого метода [26].

Метод RESOLV (Rapid Expansion from Supercritical to Organic Solvent) представляет собой разновидность RESS-метода [27]. В этом случае сверхкритический флюид с растворённым веществом распыляется в органический растворитель или воду (RESAS – Rapid Expansion from

Supercritical to Aqueous Solution). Сравнение методов RESS и RESOLV для фторпроизводных тетрафенилпорфирина приведено в работе [28].

В процессах следующей группы методов (GAS, SAS, SEDS, ASES, PCA, PGSS) СКФ используются в качестве среды, в которой осаждаются полученные нано- и микрочастицы.

Метод GAS (Gas Anti-Solvent) применяется для микронизации веществ, нерастворимых (малорастворимых) в СКФ-растворителе [27]. В этом случае насыщенный раствор вещества в органическом растворителе (который хорошо растворяется во флюиде) смешивается со сверхкритическим растворителем. При этом растворимость вещества уменьшается, что приводит к его быстрому выпадению из раствора в виде нано- и микрокристаллов. В работе [29] приведен пример микронизации противовоспалительного лекарства индометацина методом GAS.

В методе SAS (Supercritical Anti-Solvent) раствор субстанции в органическом растворителе распыляется через форсунку в поток сверхкритического растворителя. Этот метод применяется в основном для получения порошкообразных белков и создания систем с контролируемым высвобождением лекарственных препаратов [27, 30].

Метод SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) является одним из наиболее широко используемых методов микронизации, позволяющий в контролируемых условиях получать микро- и наночастицы определённых размеров и формы. Этот метод, применимый к различным субстанциям (в том числе водорастворимым) заключается в смешивании сверхкритического растворителя и раствора субстанции в смесительном блоке с последующим распылением [31].

ASES (Aerosol Solvent Extraction System) – метод, очень близкий к методам GAS и SAS. Раствор препарата в органическом растворителе инжектируется в большой объём флюида. Остатки органического растворителя удаляются потоком флюида [29].

Метод PCA (Precipitation with Compressed Anti-Solvent) также является одним из вариантов противоточного смешивания СКФ и раствора препарата в органическом растворителе. В этом случае осаждение происходит при смешивании двух сред, распыляемых под давлением из коаксиальных сопел [32].

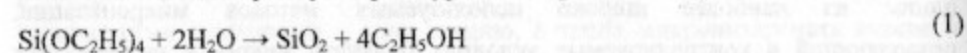
PGSS (Precipitation from Gas-Saturated Solution) – метод, который применяется относительно редко, в основном для получения микрочастиц препаратов, растворённых в полимерных матрицах. Расплавленный препарат или полимер смешивается с флюидом и распыляется через узкое сопло. Флюид удаляется в виде газа, и образуются твёрдые микрочастицы препарата [33].

1.3. Золь – гель метод

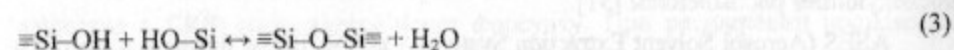
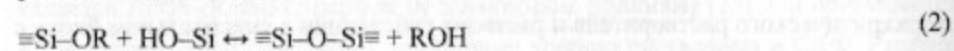
В настоящем разделе будет кратко рассмотрен золь-гель метод, являющийся основным при получении гелей диоксида кремния.

Основными стадиями золь-гель метода (ЗГМ) являются образование золя в растворе в ходе реакций гидролиза и конденсации, гелеобразование и сушка, необходимая для удаления растворителя из структуры [34]. Наряду с этими стадиями, зачастую рассматривают также процессы старения геля, прокалку и некоторые другие [35, 36].

Как правило, проводя классификацию золь-гель процессов, в первую очередь выделяют одно- и двухстадийные. В одностадийном процессе прекурсор (вещество, содержащее кремний и способное к гидролизу), например, тетраэтоксисилан (ТЭОС) $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ в водном или спиртовом растворе подвергается гидролизу в присутствии кислоты или основания в качестве катализатора. Суммарное уравнение реакции гидролиза:



Одновременно с реакцией гидролиза (1) в реакционной смеси протекают реакции конденсации:



В ходе процесса вязкость смеси непрерывно повышается, и смесь превращается в гель. В одностадийном процессе с участием ТЭОС образование геля проходит через ряд стадий [36, 37]:

- образование мономеров в результате реакции гидролиза тетраэтоксисилана;
- взаимодействие мономерных молекул с образованием олигомеров;

- образование наночастиц в процессе конденсации и полимеризации олигомеров;
- рост частиц за счёт присоединения к ним мономерных и олигомерных молекул, а также за счёт растворения (деполимеризации) частиц;
- образование геля в процессе объединения наночастиц через образование силоксановых связей;
- старение геля.

С практической точки зрения следует отметить, что тетраалкоксисиланы практически не смешиваются с водой [4], поэтому в реакционную смесь следует добавлять различные органические растворители (спирты, ацетон, диоксан, тетрагидрофуран и пр.). Также следует иметь в виду, что наличие в смеси протонных растворителей, таких как спирты, может снижать скорость гидролиза за счёт способности спиртов участвовать в реакциях этерификации [36].

Основным преимуществом золь-гель процесса с ТЭОС и другими алкоксисиланами в качестве прекурсоров, является то, что в ходе любой реакции не образуются дополнительных веществ, отличных от тех, которые уже присутствуют в реакционной смеси. Это избавляет от трудоёмких процессов отделения неорганических солей, например, хлорида натрия, как это делается в первых работах Кистлера [3] по получению аэрогелей. Процесс, как правило, проводится в спиртовой среде, поэтому стадию замены растворителя можно исключить. Стадия замены воды на спирт необходима, потому что значения критической температуры и давления для воды слишком велики ($T_{кр} = 647 \text{ K}$, $P_{кр} = 22,1 \text{ МПа}$) по сравнению со спиртами (для этанола, например, $T_{кр} = 514 \text{ K}$, $P_{кр} = 6,1 \text{ МПа}$). Следует также иметь в виду, что вода в сверхкритическом состоянии обладает сильными коррозионными свойствами, что существенно усложняет технологическое оформление процесса [15].

На характеристики аэрогелей существенное влияние оказывает множество факторов. Поскольку стадии образования золя и его перехода в гель в одностадийном золь-гель процессе неразделимы и протекают практически одновременно, исследователи судят о влиянии тех или иных факторов на процесс по времени, которое необходимо на застывание реакционной смеси [38].

В двухстадийном золь-гель процессе реакции (2) и (3) отделены по времени от реакции гидролиза, что достигается за счёт добавления на первой стадии вместе

с кислотой нестехиометрического количества воды в спиртовой раствор ТЭОС (как правило, на 1 моль ТЭОС приходится не более 1,3 моль воды) [34, 36, 37]. Смесь выдерживается от нескольких часов до нескольких суток, при необходимости разбавляется органическим растворителем для уменьшения плотности геля, а затем к ней прибавляется оставшаяся вода вместе с основным катализатором, например, аммиаком [4]. Реакционную смесь оставляют для самопроизвольного гелеобразования, а затем при необходимости подвергают старению.

1.4. Сушка влажного геля

Следующим этапом получения аэрогелей является сушка влажного геля, полученного при золь-гель процессе. В настоящее время используют три способа сушки [4, 36]:

- конвективная (тепловая);
- сублимационная (лиофильная, сушка вымораживанием);
- сверхкритическая.

Тепловая (конвективная) сушка, наиболее естественная и простая в реализации, имеет множество модификаций и подробно описана в монографиях [39, 40]. Следует отметить, что по мере высушивания влажного геля и его усадки вследствие поверхностного натяжения воды в порах трёхмерная структура геля будет закручиваться и сморщиваться. Поэтому конечная структура материала будет определяться структурой исходного геля, сформированного в растворе, лишь отчасти [41]. Изменения, происходящие при тепловой сушке, являются необратимыми и приводят к возрастанию плотности материала и уменьшению диаметра пор и как следствие к уменьшению площади поверхности пор. Такие материалы давно используются в промышленности под названием «силикагель» или «ксерогель» и обладают хорошими адсорбционными способностями [35].

В работе [40] указаны стадии, которые следует соблюдать в процессе сушки, чтобы свести к минимуму усадку и скручивание структуры геля:

- армирование геля (введение, например, стекловаты в исходный золь);
- замещение воды другим полярным растворителем с более низкой величиной поверхностного натяжения;
- гидрофобизация поверхности диоксида кремния.

Каждая из этих стадий сопряжена с дополнительными технологическими операциями, а также введением дополнительных веществ, что нежелательно при производстве фармацевтических препаратов. Следует отметить, что при выполнении описанных выше стадий, высушенный гель по свойствам значительно ближе к аэрогелям, чем к ксерогелям. Так, в работах [42 – 44] высушенные при обычном давлении гели дают материал с удельной поверхностью до $800 \text{ м}^2/\text{г}$ и плотностью $0,1 \text{ г}/\text{см}^3$ (рис. 1.6).

На рис. 1.6 показана поверхность гидрофобизированного аэрогеля и капля воды, несмачивающая эту поверхность, тогда как структура гидрофильных аэрогелей в присутствии воды быстро разрушается [4]. Однако и в этом случае тепловая сушка геля идёт при повышенных температурах, что делает невозможным внедрение в гель термолабильных веществ: белков, ферментов, витаминов и т.д.

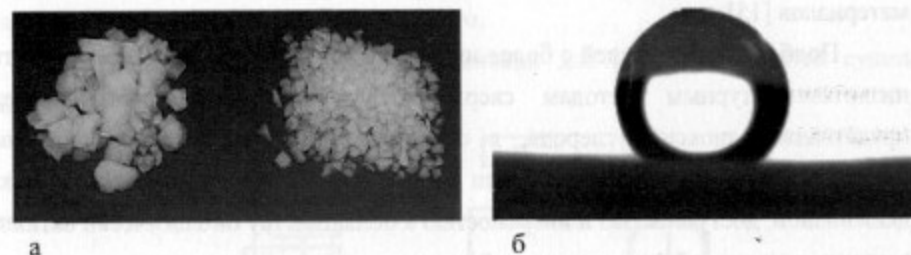


Рис. 1.6. а – гидрофобизированный триметилхлорсиланом аэрогель после тепловой сушки; б – капля воды на гидрофобной поверхности аэрогеля

Лиофильная (сублимационная) сушка гелей приводит к так называемым криогелям. На первой стадии их получения влажный материал замораживается, а затем происходит сублимация растворителя без его перехода в жидкое состояние. Таким образом, удаётся избежать капиллярных эффектов, ответственных за разрушение структуры геля, однако при замораживании возможно разрушение материала растущими кристаллами растворителя. Исследованию процессов лиофильной сушки в полочных установках посвящены работы [8, 45 – 47], а в установках с активной гидродинамикой – работы [48, 49].

Сверхкритическая сушка будет рассмотрена более подробно. Сверхкритическое состояние вещества наступает в области параметров (температуры, давления и объёма), превышающих критические значения для

данного вещества (рис. 1.5). Расстояние между частицами (молекулами и кластерами) в сверхкритических флюидах значительно больше, чем в классических жидкостях, но намного меньше, чем в обычных газах. Внутри кластеров молекулы располагаются хаотическим образом, что отличает такие кластеры от кластеров в жидкости. Энергия взаимодействия молекул в кластерах мала, хотя скорость, с которой молекулы входят и покидают кластер, очень высока. Отсюда вытекают два ключевых свойства сверхкритического состояния – это низкая вязкость и высокая диффузионная способность. Обе эти характеристики лежат в основе практического применения веществ в сверхкритическом состоянии [50, 51].

Первые работы по сверхкритической сушке появились в 30-е годы XX века. В качестве растворителя первоначально использовалась вода, критические параметры для которой довольно высоки ($T_{кр} = 374\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{кр} = 22,1\text{ МПа}$). К тому же такое высокое значение $T_{кр}$ приводит к термической деградации большинства материалов [15].

Подбор растворителей с более низкими значениями $T_{кр}$ позволил перейти к низкотемпературным методам сверхкритической сушки. Особый интерес представляет диоксид углерода, в основном это обусловлено относительно низкими критическими параметрами ($T_{кр} = 31\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{кр} = 7,4\text{ МПа}$), а также дешевизной, доступностью и инертностью к большинству биологически активных веществ, а также нейтральным воздействием на окружающую среду.

Следуя работе [4], весь процесс сверхкритической сушки можно условно разделить на четыре основные стадии.

- *Замена растворителя.* На этой стадии гель, помещённый в автоклав, полностью покрывается растворителем для защиты поверхности от конвективной (тепловой) сушки. Затем автоклав закрывается, жидкий CO_2 наливается в него через входной клапан и медленно замещает растворитель, который покидает аппарат через выходной клапан. Стадия замены растворителя продолжается до тех пор, пока последние капли растворителя не покинут автоклав.

- *Диффузионное замещение.* Так как поры геля также заполнены растворителем, он должен медленно диффундировать наружу и заместиться на жидкий CO_2 . Эта стадия может длиться от нескольких минут до нескольких часов. На данной стадии жидкий CO_2 в целях экономии пропускается через автоклав либо очень медленно, либо в периодическом режиме. Если на этой стадии CO_2 не

проникнет достаточно глубоко в поры, то часть растворителя не вытеснится, в результате чего критическая температура смеси будет выше, чем критическая температура чистого CO_2 . Такие поры будут содержать некоторое количество растворителя в жидкой фазе, что при последующей сушке (четвертая стадия) вызовет образование трещин.

- *Перевод системы в сверхкритические условия.* Автоклав герметизируют и нагревают до температуры, выше критической. На данной стадии также существует опасность потери качества продукта: если скорость нагревания будет слишком велика, термическое расширение жидкости может привести к образованию трещин в порах аэрогеля.

- *Изотермическое расширение.* На последней стадии сушки испаряют жидкость при температуре, выше критической. Если скорость сброса давления на данной стадии будет слишком велика, гель также может потрескаться вследствие появления градиентов давления внутри него.

Схема типовой лабораторной установки для сверхкритической сушки приведена на рис. 1.7.

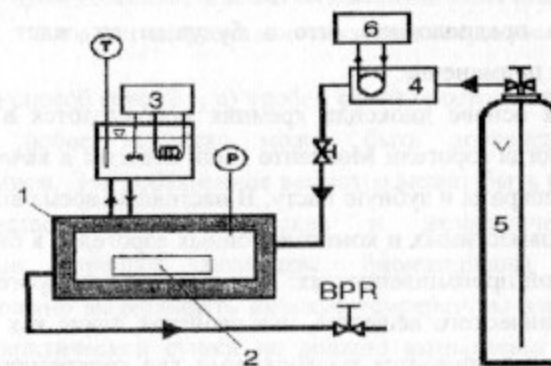


Рис. 1.7. Схема лабораторной установки для сверхкритической сушки:

- 1 – камера высокого давления, 2 – образец геля, подвергаемый сушке, 3 – блок контроля температуры и давления в камере, 4 – измеритель расхода CO_2 , 5 – баллон с жидким CO_2 , 6 – система управления расходом CO_2

Сверхкритическая сушка на сегодняшний день является единственной технологией, позволяющей получать твёрдые аэрогели как в виде монолитов (рис. 1.2), так и в виде порошка, плёнок и пр. Рассмотренные выше конвективная и сублимационная сушка без дополнительных операций, как

правило, вызывают схлопывание пор геля, что существенно уменьшает его пористость, площадь поверхности пор и объём пор.

2. Применение аэрогелей в фармацевтике

В настоящее время возрос интерес к применению биосовместимых и композиционных аэрогелей в науке, особенно в биомедицинской и фармацевтической промышленности. Благодаря большой площади поверхности, открытой пористой структуре и биосовместимости аэрогели являются перспективными кандидатами для системы доставки лекарств. В этой главе будет рассмотрено использование как неорганических, так и органических аэрогелей в качестве носителей для фармацевтически активных соединений. Такие факторы как стабильность и кинетика высвобождения активного вещества могут быть значительно улучшены путём загрузки лекарств в аэрогели. Кроме того, аэрогели могут использоваться в качестве матрицы для биологически активных веществ (ферменты, белки), что улучшает и оправдывает их применение. Принимая во внимание всю научно-исследовательскую деятельность, которая была проведена для изучения аэрогелей, можно предположить, что в будущем их ждет перспективное фармацевтическое применение.

Аэрогели на основе диоксида кремния используются в повседневной жизни с 1960 г., когда аэрогели Монсанто были введены в качестве добавок в косметические препараты и зубную пасту. В настоящее время возрос интерес к применению биосовместимых и композиционных аэрогелей в биомедицинской и фармацевтической промышленности. Биосовместимые аэрогели могут быть получены из органического вещества, чьи свойства, такие как токсичность и биологический распад, являются подходящими для конкретного применения. Композиционные аэрогели состоят из матрицы аэрогеля и одной или нескольких дополнительных фаз (любого состава или масштаба), которые влияют на свойства конечного препарата. Таким образом, по крайней мере, одна фаза имеет физическую структуру с размерами порядка нанометров (частицы и поры аэрогеля). Композиты аэрогеля могут быть получены двумя различными способами: путём добавления целевого соединения во время золь-гель процесса (рис. 2.1, а) или дополнительной обработкой высушенного

аэрогеля (рис. 2.1, б), например, путём адсорбции или осаждения в паровой фазе.

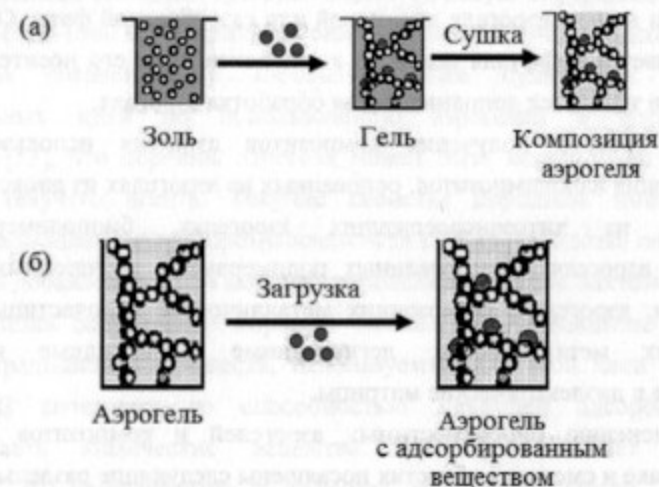


Рис 2.1. Приготовление композитов аэрогеля:

а – путём добавления целевого соединения во время золь-гель процесса;

б – за счёт адсорбции или осаждения в высушенном аэрогеле

Первый способ (рис. 2.1, а) удобен своей простотой и гибкостью, так как практически любое вещество может быть добавлено в золь перед гелеобразованием. Это добавленное вещество может быть различной природы, включая растворимые органические и неорганические соединения, нерастворимые порошки, полимеры, биоматериалы и лекарственные препараты, должно выдерживать высокие температуры в процессе сушки, а в случае сверхкритической сушки не должно вымываться углекислым газом. Если последнее условие не будет соблюдено, то можно применить докритическую сушку аэрогелей на основе диоксида кремния, заполненных лекарственным препаратом (по крайней мере, гидрофобных аэрогелей), однако соответствующие исследования до сих пор не были опубликованы. Если добавляемые вещества являются рыхлыми нерастворимыми веществами, то осаждение нерастворимой фазы перед гелеобразованием должно быть предотвращено путём специальной обработки. Кроме того, важно показать, как

добавленное вещество влияет на процесс застывания, особенно на наращивание сети и её структурные свойства.

Второй способ (рис. 2.1, б) предполагает проникновение целевого компонента в поры аэрогеля из жидкой или газообразной фазы. Ограничением метода является диффузия целевого компонента, если его носителем является жидкость, и требуется дополнительная обработка аэрогеля.

Оба способа получения композитов аэрогеля использовались для приготовления нанокompозитов, основанных на аэрогелях из диоксида кремния, например, на хитозансодержащих аэрогелях, биополимерсодержащих аэрогелях, аэрогелях, армированных полимерами с улучшенными упругими свойствами, аэрогелях, содержащих металлические наночастицы, аэрогелях, содержащих металлические, легированные и оксидные наночастицы, встроенные в диэлектрические матрицы.

Применению биосовместимых аэрогелей и композитов аэрогелей в фармацевтике и смежных областях посвящены следующие разделы.

Загрузка аэрогелей на основе диоксида кремния лекарствами путем адсорбции

Высокая способность аэрогелей к адсорбции может быть использована для их загрузки фармацевтическими соединениями. Однако использование аэрогелей в качестве системы доставки лекарственных средств зависит от их токсичности. Хотя золь-гель производные вещества (такие как аэрогели диоксида кремния), широко изучались как матрица-носитель для различных лекарств, полное исследование токсичности и анализ риска аэрогелей на основе диоксида кремния до сих пор не выяснены. Тем не менее, химический состав аэрогелей на основе диоксида кремния схож с составом пирогенного кремнезёма, который получают путём горения или гидролиза четырёххлористого кремния. Аморфный оксид кремния широко используется в фармацевтической и косметической промышленности в течение многих лет. Соответствующий продукт называется «Аэросил» и является эксклюзивным продуктом немецкой компании «Evonik Degussa AG» с 1940 г. Аэросил прошёл все клинические испытания и является абсолютно безвредным для человеческого организма [52]. Было показано, что аэросил, применяемый перорально, проходит через ЖКТ и не всасывается в достаточном количестве. Предполагается, что аэрогели на основе диоксида кремния, имея аморфную

структуру так же как и аэросил, обладают схожими клиническими характеристиками. Средняя площадь поверхности аэросила около $200 \text{ м}^2/\text{г}$ [52]. Аэрогели на основе диоксида кремния имеют большую внутреннюю площадь поверхности ($500\text{-}1000 \text{ м}^2/\text{г}$), при этом они показывают лучшие адсорбционные свойства по сравнению с аэросилом. Уже существует несколько принципиальных идей по использованию аэрогелей в фармацевтике. Сообщалось [53], что порошок аэрогеля может быть использован в качестве свободного текучего агента. Текучие свойства порошков имеют особое значение в фармацевтической промышленности при производстве таблеток. Было показано, что добавление $0,5\%$ порошка аэрогеля в порошок лактозы улучшает текучие свойства полученного порошка больше, чем добавление такого же количества традиционных веществ, используемых для этой цели (аэросил и сипернат). В сочетании со способностью аэрогелей адсорбировать и инкапсулировать химические вещества этот факт может позволить использовать их одновременно в качестве свободного агента и системы доставки лекарств. Одной из наиболее важных характеристик системы доставки лекарств является скорость их высвобождения. «Высвобождение» описывает растворение соответствующего вещества, уделяя особое внимание его зависимости от времени. Для различных типов лекарств желательны различные типы высвобождения (моментальное, непрерывное, контролируемое высвобождение) [54]. Удельная поверхность является одним из наиболее важных параметров, контролирующих как скорость растворения препарата, так и его всасываемость в организм. Так как площадь поверхности у аэрогелей очень большая, предполагается, что у лекарственного препарата, диспергированного или адсорбированного в аэрогель, улучшается растворимость. В [55] описана возможность загрузки в гидрофобные и гидрофильные аэрогели на основе диоксида кремния фармацевтических препаратов путём адсорбции из соответствующих жидкостей. Для этой цели использовались аэрогели, высушенные при атмосферном давлении и имеющие достаточно высокую плотность ($>0,1 \text{ г}/\text{см}^3$). Аэрогель смешивался с раствором целевого препарата, а затем смесь отфильтровывалась, чтобы получить аэрогель с загруженным в него препаратом. Полученный порошок высушивался и использовался в качестве системы доставки лекарств. Более того, путём

выбора подходящего гидрофобного и гидрофильного аэрогеля, показывалось, каким будет высвобождение загруженного в аэрогель препарата: ускоренным или замедленным. Тем не менее, такого рода загрузка зависит от стабильности аэрогеля в растворителе, используемом для заполнения. В случае, когда это не может быть гарантировано, второй способ – адсорбция из сверхкритических жидкостей – является весьма перспективным.

Авторами [5] изучалась адсорбция различных лекарственных веществ и других органических компонентов на аэрогели на основе диоксида кремния из сверхкритических растворов. Изотермы адсорбции измерялись для нескольких лекарств. Типичная изотерма для миконазола (противогрибкового препарата) представлена на рис. 2.2.

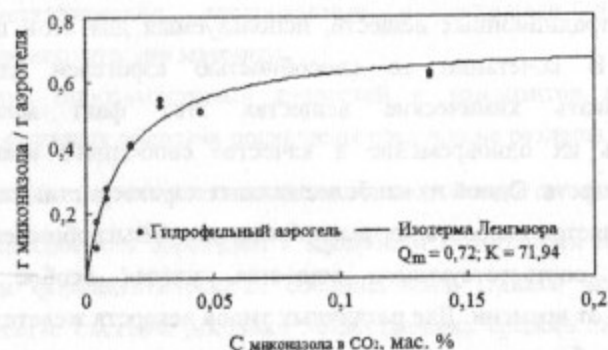


Рис 2.2. Изотерма адсорбции миконазола на гидрофильный аэрогель при $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 180\text{ бар}$ и плотности используемых аэрогелей $0,03\text{ г/см}^3$. Q_m и K – параметры изотермы Ленгмюра

Изотермы большинства изученных лекарств имеют форму изотермы Ленгмюра, показывая увеличение загрузки с увеличением концентрации лекарства в объемной фазе до насыщения, то есть до момента, когда лекарственное вещество больше не адсорбируется.

Максимальная загрузка (насыщение), которая может быть достигнута для ряда соединений (лекарств) путём адсорбции из их растворов в сверхкритическом CO_2 приведена в табл. 2. Химическая природа соответствующих препаратов не изменяется в течение процесса загрузки. Как показывает рентгеноструктурный анализ, кристаллы лекарственного вещества не присутствуют в соединении лекарство-аэрогель и поэтому дальнейший порядок

при адсорбции на аэрогели на основе диоксида кремния не установлен. Этот факт свидетельствует о том, что нетронутые молекулы лекарственного вещества адсорбируются на поверхность аэрогеля тонким слоем. Поэтому никаких изменений во внешнем виде образцов аэрогеля после адсорбции не наблюдается. Это хорошо видно на рис. 2.3, на котором представлены образцы гидрофобных и гидрофильных аэрогелей после адсорбции ментола [57].

Таблица 2

Максимальная загрузка гидрофильного аэрогеля на основе диоксида кремния некоторыми препаратами при $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 180\text{ бар}$ и плотности используемых аэрогелей $0,03\text{ г/см}^3$

Название препарата	Молярная масса, г/моль	Загрузка, мас. %	Загрузка, ммоль/г	Структурная формула препарата
Миконазол	416,1	60	1,44	
Ибупрофен	206,3	70	4,36	
Флурбипрофен	244,3	24	0,98	
Дитранол	226,0	10	0,20	
Кетопрофен	254,3	30	1,20	

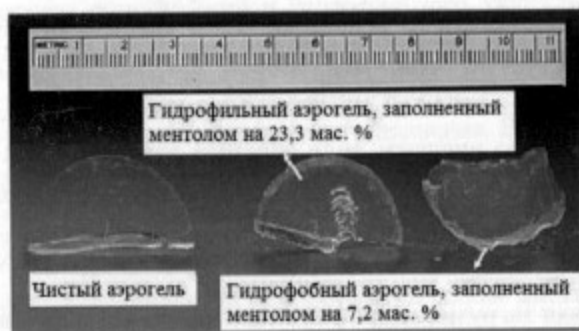


Рис 2.3. Образцы аэрогелей: чистого, гидрофильного, заполненного ментолом на 23,3 мас. %, и гидрофобного, заполненного ментолом на 7,2 мас. %

Загрузка аэрогеля лекарственным веществом, с одной стороны, зависит от растворимости лекарства в сверхкритическом CO_2 , с другой стороны, – от схожести конкретного препарата с поверхностью аэрогеля. Поэтому, такие структурные свойства аэрогелей, как плотность, размер пор, площадь и функциональность поверхности, влияют на процесс адсорбции и, следовательно, на максимальную загрузку аэрогеля лекарственным веществом. Загрузка увеличивается с увеличением площади поверхности аэрогеля [58, 59]. Обычно, аэрогели, имеющие высокие плотности и большие площади поверхности, адсорбируют больше лекарственного вещества, чем образцы с малой плотностью [60]. Как правило, в случае адсорбции из сверхкритических растворов итоговая концентрация лекарственного вещества в аэрогеле определяется его температурой и объемной концентрацией в сверхкритической фазе и свойствами аэрогеля.

Высвобождение лекарств из аэрогелей на основе диоксида кремния

На кинетику высвобождения лекарственного вещества сильное влияние оказывает адсорбция этого вещества на поверхность аэрогеля. Использование гидрофильных аэрогелей в качестве носителей приводит к очень быстрому высвобождению лекарств [55, 61]. Например, высвобождение кетопрофена из соединения кетопрофен-аэрогель было определено экспериментально (метод «лопастная мешалка» в соответствии с USP) и сравнено с растворением кристаллического кетопрофена (рис. 2.4) [61].

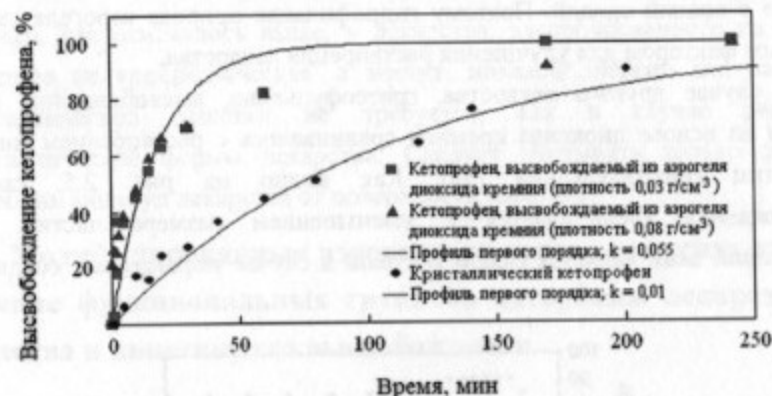


Рис 2.4. Профили растворения кристаллического кетопрофена и соединения аэрогель-кетопрофен в 0,1 М растворе HCl при 37 °С.

Размер частиц кристаллического кетопрофена составляет 0,7-15 мкм. В аэрогель размером около 10-30 мкм был загружен кетопрофен путем адсорбции из насыщенного раствора CO_2 при $T = 40$ °С и $P = 180$ бар в течение 24 ч. Высвобождение кетопрофена из соединения кетопрофен-аэрогель, приготовленного путём адсорбции из сверхкритического раствора CO_2 , происходит гораздо быстрее, чем растворение кристаллического кетопрофена: 80 % кетопрофена высвобождается из аэрогеля через 50 мин, а такое же количество кристаллического кетопрофена растворяется за 200 мин. Профиль высвобождения был получен путём подстановки экспериментальных данных в кинетическую модель первого порядка (рис. 2.4). Несмотря на то, что в реальности ожидается гораздо более сложный профиль высвобождения кетопрофена, эта подстановка даёт, по крайней мере, первое представление о скорости высвобождения: скорость высвобождения кетопрофена из гидрофильного аэрогеля выше, чем скорость растворения кристаллического препарата.

На рис. 2.4 сравнивается скорость высвобождения кетопрофена из двух аэрогелей с различными плотностями ($0,03$ г/см³ и $0,08$ г/см³). Очевидно, что скорость высвобождения кетопрофена не зависит от плотности аэрогеля. Это подтверждает предположение, что быстрое высвобождение кетопрофена из гидрофильного аэрогеля является результатом распада решётки аэрогеля при

контакте с водной средой. Поэтому гидрофильная природа аэрогеля является ключевым фактором для улучшения растворения лекарства.

В случае другого лекарства, гризеофульвина, высвобождение его из аэрогеля на основе диоксида кремния сравнивалось с растворением микро- и наночастиц гризеофульвина [58]. Как видно на рис. 2.5, скорость высвобождения увеличивается с уменьшением размера частиц и на сегодняшний день является самой высокой в случае порошковых соединений аэрогеля.



Рис 2.5. Профили растворения гризеофульвина в фосфатном буфере (искусственная кишечная жидкость, pH 7,4)

Размер частиц (d_{50}) составляет: кристаллические – 177 мкм; измельченные – 5,3 мкм; RESS (CCF) – 0,43 мкм; порошок аэрогеля – 0,7-10 мкм.

Улучшенное высвобождение зависит от следующих факторов. Во-первых, удельная площадь поверхности гризеофульвина значительно увеличена за счёт адсорбции на поверхность аэрогеля. Во-вторых, гидрофильный аэрогель на основе диоксида кремния быстро разрушается в воде за счёт капиллярных сил, которые вызваны поверхностным натяжением, когда жидкая вода проникает в нанопоры аэрогеля. В результате твердая кремниевая основа полностью ломается, и аэрогель теряет свою целостность как твёрдое тело. Таким образом, молекулы лекарства, адсорбированные на аэрогель, сразу же окружаются молекулами воды и, следовательно, растворяются быстрее.

Наконец, как отмечалось выше, у лекарства, адсорбированного на аэрогель, структура не кристаллическая, а значит, никакой энергии для разрушения кристаллической решётки не требуется, как в случае растворения кристаллической формы лекарства. Следует учитывать только энтальпию десорбции молекул лекарства от поверхности аэрогеля.

3. Модифицированные аэрогели на основе диоксида кремния: влияние функциональных групп на адсорбцию лекарственного вещества и кинетику его высвобождения

Адсорбция

Помимо структурных свойств аэрогеля, адсорбция и скорость высвобождения лекарственного препарата из аэрогелей зависят от функциональных групп, присутствующих на поверхности аэрогеля. В идеале эти свойства могут быть «подобраны» для каждого конкретного лекарственного вещества путём конкретной модификации матрицы аэрогеля. Хорошо известно, что первоначально гидрофильные аэрогели могут быть превращены в гидрофобные этерификацией свободных гидроксильных групп [56]. Так как OH-группы можно рассматривать как активные адсорбционные центры, можно ожидать уменьшение адсорбционной способности аэрогеля после этерификации. Это было доказано экспериментально для ряда лекарств, а на рис. 3.1 приведено для кетопрофена.

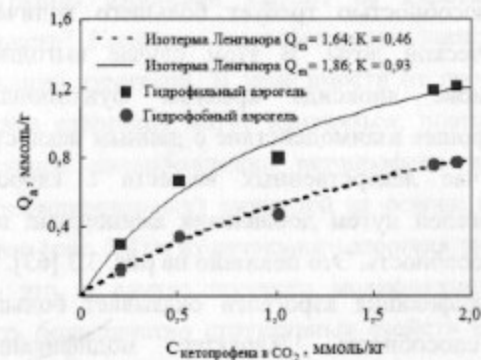


Рис 3.1. Изотермы адсорбции кетопрофена в насыщенном сверхкритическом растворе CO_2 на гидрофобный и гидрофильный аэрогель при $T = 40^\circ\text{C}$ и $P = 180$ бар. Q_m и K – параметры изотермы Ленгмюра

Также на адсорбцию чистого растворителя – в данном случае CO_2 – влияет этерификация аэрогелей (рис. 3.2). Следует заметить, что значительное количество CO_2 адсорбируется на поверхности аэрогеля даже по сравнению со стандартными адсорбентами, такими как цеолиты и активированный уголь. Поэтому, адсорбция лекарств из раствора CO_2 является конкурентным процессом в отношении растворителя CO_2 [62].

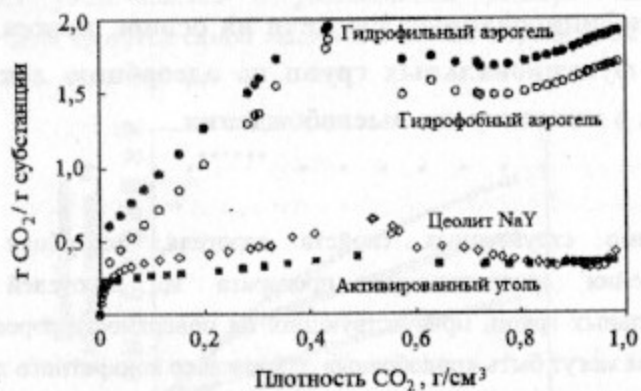


Рис 3.2. Изотермы адсорбции CO_2 на гидрофильном и гидрофобном аэрогелях на основе диоксида кремния по сравнению с изотермами адсорбции цеолита и активированного угля

Тем не менее, уменьшение количества адсорбированного лекарственного вещества после этерификации аэрогеля неблагоприятно сказывается на производстве фармацевтических препаратов, так как аэрогель с низкой адсорбционной способностью требует большего количества носителя для данной терапевтической дозы. В этом случае выгоднее модифицировать аэрогели на основе диоксида кремния функциональными группами, проявляющими хорошее взаимодействие с данным лекарственным веществом. Например, в случае лекарственных веществ с карбоксильной группой, модификация аэрогелей путём добавления аминогрупп позволяет увеличить адсорбционную способность. Это показано на рис. 3.3 [63].

Поэтому модификация аэрогелей оказывает большое влияние на их адсорбционную способность. Характер модификации для каждого лекарственного вещества может быть определен способом, аналогичным хроматографическому разделению, где время удержания (сохранения)

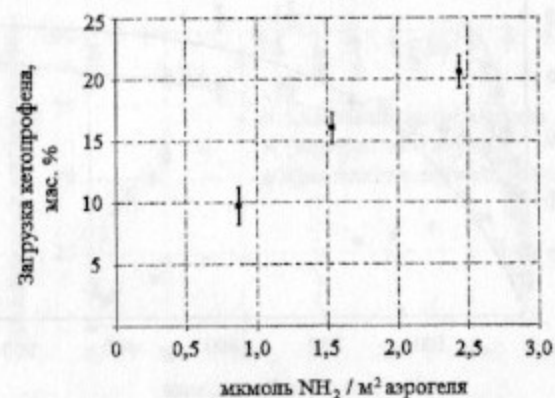


Рис 3.3. Зависимость адсорбции кетопрофена на аэрогель от концентрации аминогрупп при $T = 40^\circ\text{C}$ и $P = 180$ бар

лекарственного вещества на заданной стационарной фазе задается по взаимодействию растворенное вещество-стационарная фаза. Так как большинство стационарных фаз в газовой и жидкостной хроматографии основаны на модифицированных силикагелях, то этот факт может быть использован непосредственно для химической модификации аэрогелей на основе диоксида кремния.

Кинетика высвобождения лекарственного вещества

При рассмотрении модификации аэрогелей возникает вопрос: как функциональные группы аэрогелей влияют на кинетику высвобождения лекарственных веществ? Кинетика высвобождения зависит от структурных свойств и модификации аэрогелей. В зависимости от процесса модификации структурные свойства аэрогелей могут изменяться, поэтому, в этом случае, сравнение с кинетикой высвобождения кетопрофена из гидрофильных и гидрофобных (этерифицированных) аэрогелей на основе диоксида кремния с разными плотностями (рис. 3.4) и из начального аэрогеля затруднительно.

Несмотря на это, в случае процесса модификации из газовой фазы возможно сохранить большинство структурных свойств аэрогелей, например плотность, объем и размер пор, и тогда прямое сравнение начального и модифицированного аэрогелей становится возможным.

Как рассматривалось ранее, гидрофильные аэрогели быстро намокают и

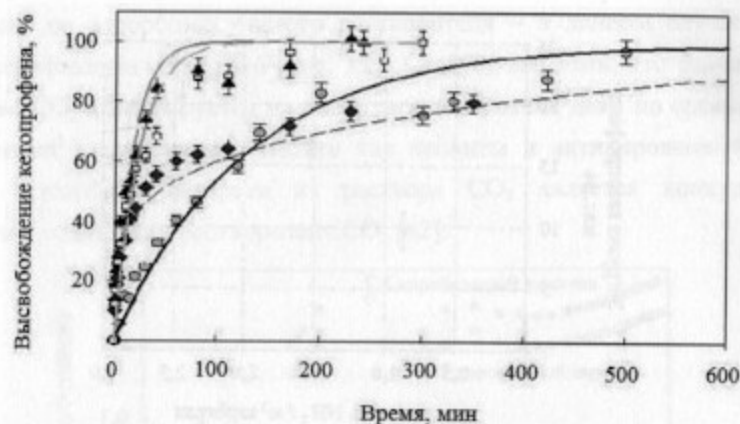


Рис 3.4. Профили высвобождения кетопрофена из гидрофильных и гидрофобных аэрогелей с разными плотностями (0,1 н HCl, T = 37 °C, метод «лопастная мешалка»)

теряют свою структурную целостность, так что молекулы лекарства окружаются водой, что способствует быстрому растворению. Если это же лекарство адсорбируется на гидрофобный аэрогель, то его растворение идет медленнее. В начале процесса растворения лекарственное вещество сначала адсорбируется на поверхность аэрогеля, а затем диффундирует сквозь поры. Так как структура гидрофобных аэрогелей намного более устойчива (стабильна) в воде, чем гидрофильных, на процесс высвобождения из гидрофобных аэрогелей в большой степени влияет проникновение воды в SiO₂, что приводит к замедлению высвобождения. Таким образом, поверхностные свойства аэрогелей могут повлиять как на загрузку аэрогелей, так и на скорость высвобождения.

Добавление NH₂-групп в аэрогель практически не изменяет гидрофобность, а, следовательно, и смачиваемость аэрогелей, поэтому никаких значительных изменений в свойствах высвобождения не наблюдается (рис. 3.5).

На основе этого можно регулировать скорость высвобождения в зависимости от желаемого результата. Гидрофильные аэрогели, используемые в качестве носителей для лекарств, увеличивают растворимость слаборастворимых лекарств и, следовательно, улучшают их биодоступность. Гидрофобные аэрогели замедляют скорость растворения и могут использоваться, когда нужно обеспечить длительное высвобождение лекарства.

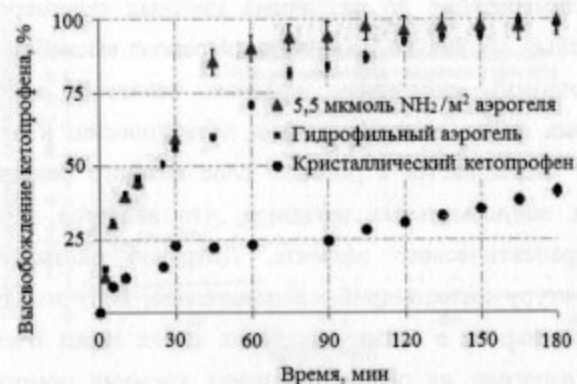


Рис 3.5. Сравнение профилей высвобождения кетопрофена из модифицированного аэрогеля с аминогруппами и из гидрофильного аэрогеля с растворением его кристаллической формы (0,1 н HCl, 37 °C, метод «лопастная мешалка»)

4. Фармацевтические разработки с использованием аэрогелей на основе диоксида кремния

Как уже было показано, многие лекарства могут быть успешно адсорбированы на поверхность аэрогелей на основе диоксида кремния и их адсорбционные свойства и свойства высвобождения можно контролировать. Следующий шаг – это установить возможность производить фармацевтические препараты, содержащие аэрогели на основе диоксида кремния. Тип препарата зависит от того, какое применение должно быть у данного лекарства. Лекарства, которые до настоящего времени были протестированы в сочетании с аэрогелями, могут использоваться как для кожного, так и для перорального применения. Поэтому, могут быть разработаны подходящие твердые и мягкие формы препаратов.

4.1. Мягкие формы препаратов

Первые попытки производить мягкие формы препаратов с аэрогелями, загруженными лекарствами, были сделаны с использованием дитранола в качестве лекарства. Дитранол (1,8-Дигидрокси-9(10H)-антраценон) – это лекарство, используемое для лечения псориаза, однако окрашивание и раздражение кожи ограничивают его применение. Другим недостатком

дитранола является его нестабильность: в присутствии окислительных агентов происходит полимеризация до различных цветных полимеров. Более того, известно, что только несколько процентов дитранола высвобождается из белой мягкой парафиновой суспензии, которая является одной из самых распространённых форм, используемых в дерматологии, и что большинство этой суспензии удерживается в роговом слое кожного покрова, не достигая более глубоких эпидермальных регионов, что является необходимым для достижения терапевтического эффекта. Дитранол оказывает влияние на функции и структуру митохондрий, следовательно, получить терапевтические концентрации препарата в жизнеспособных слоях кожи очень важно [64]. Адсорбция на аэрогели на основе диоксида кремния помогает преодолеть некоторые из этих недостатков.

Были приготовлены несколько мягких форм препаратов, содержащих различные аэрогели, загруженные дитранолом, оценены такие свойства как высвобождение и степень проникновения дитранола в различные мембраны (так как целью являются клетки кожи). Основываясь на исследованиях по изучению высвобождения лекарственного вещества из аэрогеля в рецептуре и в экспериментах, связанных с изучением степени проникновения в искусственные мембраны, сделан вывод, что наиболее подходящей формой для системы дитранол-аэрогель является гидрофильная мазь. Было изучено проникновение дитранола в две разные искусственные мембраны – гидрофобные и гидрофильные (как и в человеческом роговом слое), в сравнении с суспензией кристаллического препарата в белом мягком парафине. Для определения соответствующей концентрации препарата был использован метод FTIR-ATR спектроскопии [64]. При адсорбции дитранола на аэрогель на основе диоксида кремния могут быть достигнуты более высокая текучесть и более короткое время проникновения (рис. 4.1).

Количество дитранола в стационарном состоянии выше, если использовать систему аэрогель-дитранол. Причиной этого является состояние лекарственного вещества в рецептуре. В случае кристаллического дитранола препарат находится в среде во взвешенном состоянии, в то время как дитранол, адсорбированный на аэрогель, обладает некристаллической структурой, что доказывают методы рентгеноструктурного анализа и электронная микроскопия.

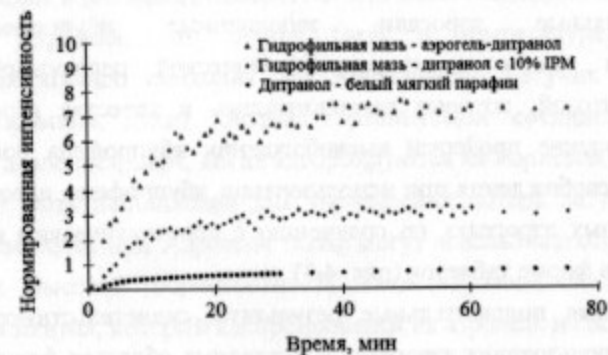


Рис. 4.1. Проникновение дитранола из различных мягких форм препаратов в додеканол-коллоидную мембрану, определяемое FTIR-ATR спектроскопией ($\nu = 1603 \text{ см}^{-1}$)

Вещества могут проникать в мембрану (искусственную или естественную) только в растворенном состоянии. Таким образом, хотя бы частичное растворение лекарственного вещества в транспортном средстве необходимо. Как обсуждалось ранее, лекарства присутствуют в аэрогеле в некристаллическом состоянии и лучше растворимы, чем кристаллические, поэтому ситуация, когда дитранол адсорбирован на аэрогели, загруженные лекарством, выгодна. Эти выводы также были подтверждены на другом препарате – ибупрофене, путём сравнения высвобождения лекарства из различных мягких форм препарата в додеканол-коллоидную мембрану (рис. 4.2) [65]

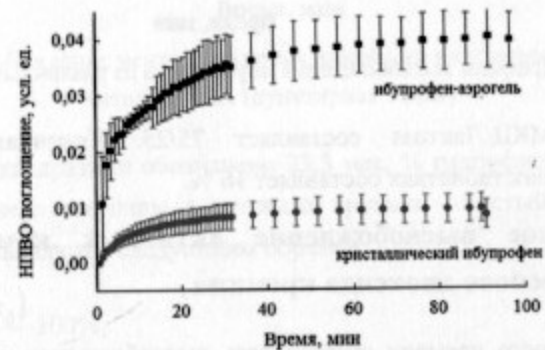


Рис. 4.2. Профили высвобождения ибупрофена из геля полуксамер в додеканол-коллоидную мембрану. Интеграция ибупрофена в диапазоне от 1504 до 1525 см^{-1} и корреляция со временем

4.2. Твердые формы препаратов

Гидрофильные аэрогели, заполненные ибупрофеном, были таблетированы вместе с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) и безводной лактозой, которые использовались в качестве вспомогательных веществ. Сравнение профилей высвобождения ибупрофена показывает, что улучшение высвобождения при использовании ибупрофена, адсорбированного на гидрофильных аэрогелях по сравнению с кристаллическим ибупрофеном, сохраняется и в форме таблеток (рис. 4.3).

Эти первые положительные результаты свидетельствуют о высоком потенциале использования аэрогелей в различных областях фармацевтической технологии.

Каждая из таблеток содержит 50 % аэрогеля с загруженным в него ибупрофеном или 50 % кристаллического ибупрофена, соответственно.

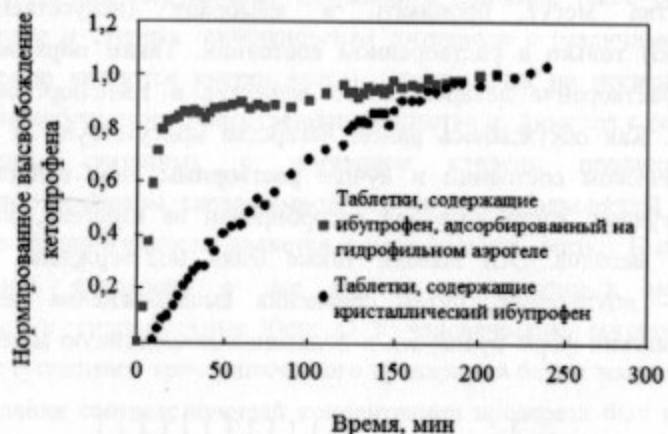


Рис. 4.3. Профили высвобождения ибупрофена из различных таблеток

Соотношение МКЦ/Лактоза составляет 75/25. Конечная концентрация ибупрофена в обеих таблетках составляет 16 %.

5. Термическое высвобождение активных компонентов из аэрогелей на основе диоксида кремния

До настоящего времени обсуждалось высвобождение адсорбированных компонентов из аэрогелей, вызванное добавлением воды, так как это самый распространенный метод в фармацевтической промышленности. Однако не

только добавление воды может способствовать высвобождению лекарственного вещества из аэрогеля. Это может быть и температура. Такой тип высвобождения хорошо подходит для чрезвычайно летучих органических соединений (ароматы, духи). Обычно, органические соединения обладают более низким давлением пара, когда адсорбируются на пористой матрице. Этот эффект может быть использован для уменьшения потерь летучих активных агентов во время хранения. Аэрогели также могут использоваться для этой цели благодаря их высокой пористости. В качестве модельного соединения использовался ментол, который адсорбировался на аэрогель на основе диоксида кремния. В [66] была показана термическая стабильность композита. На рис. 5.1 показаны соответствующие массовые потери ментола из различных форм при нагреве и сублимации.

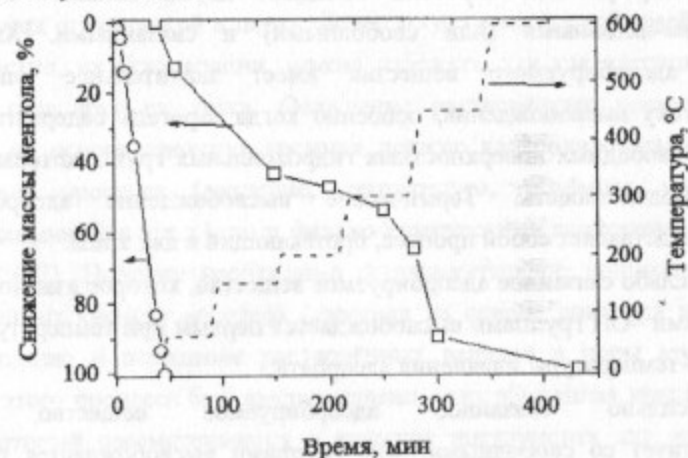


Рис 5.1. Высвобождение ментола во время линейного изменения температуры методом TGA (пунктирная линия)

Светлыми квадратами обозначено 23,3 мас. % гидрофильного аэрогеля с загруженным в него ментолом, а светлыми кругами — чистый ментол. Потери ментола $x(t)$ вычисляются следующим образом:

$$x(t) = \frac{Wt(t) - Wt(t_0)}{Wt(t_0)} \cdot 100\%,$$

где $Wt(t_0)$ — масса ментола в аэрогеле при $t=0$; $Wt(t)$ — масса ментола в аэрогеле при времени t .

Данные метода TGA о потерях воды из гидрофильного аэрогеля вычитаются из данных метода TGA о потерях ментола. Таким образом, данные, показанные здесь, учитывают только массовые потери ментола.

Чистый ментол стремительно сублимируется как только температура увеличивается до 60 °С, в то время как высвобождение ментола из гидрофобного аэрогеля задерживается. Скорость высвобождения ментола увеличивается с ростом температуры от 60 °С до 150 °С. Практически весь ментол высвобождается из гидрофобного аэрогеля при 150 °С, в то время как около 50 % ментола остаётся в аэрогеле при тех же условиях, если аэрогель является гидрофильным. Это наблюдение показывает, что желаемый профиль термического высвобождения адсорбируемого вещества может быть получен путём частичной модификации внутренних поверхностей гидрофильного аэрогеля. Гидрофильные аэрогели обладают двумя типами –ОН групп: поверхностно-активными (или свободными) и связанными. Химическая структура адсорбируемого вещества имеет значительное влияние на характеристику высвобождения, особенно когда аэрогель содержит большое количество свободных поверхностных гидроксильных групп, которые могут с ним взаимодействовать. Термическое высвобождение адсорбируемого вещества представляет собой процесс, протекающий в два этапа:

- слабо связанное адсорбируемое вещество, которое взаимодействует со связанными –ОН группами высвобождается первым при температурах выше нормальной температуры плавления адсорбата;
- сильно связанное адсорбируемое вещество, которое взаимодействует со свободными –ОН группами высвобождается при очень высоких температурах, иногда около 400 °С.

Как правило, летучие соединения могут быть стабилизированы в аэрогелях даже при повышенных температурах, в некоторых случаях превышающих несколько сот градусов.

Таким образом, аэрогели-носители могут найти применение в фармацевтической и пищевой промышленности для стабилизации, удержания, и/или высвобождения летучих соединений во время термической обработки. Кроме того, термическое высвобождение адсорбируемого вещества, загруженного в аэрогель может быть использовано в качестве датчика температуры [66].

6. Адсорбция и кристаллизация активных веществ в аэрогели

В предыдущих разделах обсуждалась адсорбция из сверхкритического раствора CO₂ как наиболее подходящий метод для загрузки лекарств в аэрогели. Однако вместимость аэрогелей не всегда бывает достаточной (сравнение в табл. 2), что является серьёзным недостатком для их применения в качестве систем доставки лекарств, так как необходимое количество аэрогеля-носителя очень велико. Для решения этой проблемы может использоваться другой способ, который является альтернативой адсорбции: кристаллизация или осаждение лекарств в аэрогели. Помимо более полной загрузки частицы, образующиеся в порах аэрогелей, менее чувствительны к окислению и менее активны по сравнению с микро- и наночастицами этого же соединения из-за транспортных ограничений в порах. Более того, главной проблемой обработки мелких частиц, их агломерации, можно избежать, так как частицы отделены стенками пор друг от друга. Осаждение растворённых веществ в поры аэрогелей на основе диоксида кремния должно контролироваться не только параметрами процесса (давление, температура, объёмная концентрация целевого соединения и т.д.), но и физико-химическими свойствами носителей-аэрогелей [62]. Поэтому необходимо фундаментальное понимание влияния адсорбционных свойств носителя (аэрогеля на основе диоксида кремния) на кристаллизацию и осаждение растворённых веществ в поры аэрогеля. Для описания этого процесса был введен термин «адсорбционная кристаллизация» [57,62], который рассматривается в качестве инструмента для настраивания загрузки и физического состояния растворённых веществ (лекарств) для будущего потенциального применения в фармацевтической, пищевой и других смежных областях. Для фармацевтической промышленности особенно важным фактором является биодоступность лекарства, на которую влияет состояние лекарства. Аморфная форма лекарственного вещества имеет более высокую биодоступность по сравнению с их соответствующей кристаллической формой. Нестабильность аморфных фармацевтических препаратов является главным фактором, ограничивающим их широкое применение в твёрдой системе дозирования. Через осаждение в поры аэрогелей аморфные формы лекарственных средств могут быть насыщены до определённой концентрации

благодаря сильному взаимодействию с матрицей аэрогеля [62]. Изучалось осаждение различных органических веществ – полярных и неполярных (1-ментол, 2-метоксипиразин, октакозан, нафталин, бензойная кислота, додекан, ибупрофен), в поры аэрогеля, которые имеют различные физические и поверхностные свойства [57, 62, 66]. Сверхкритический раствор CO_2 был снова использован в качестве растворителя, так как были необходимы высокие степени насыщения для начала осаждения, которые могут быть достигнуты путём быстрой разгерметизации. Физический вид различных образцов аэрогеля после типичного эксперимента по осаждению представлен на рис. 6.1.

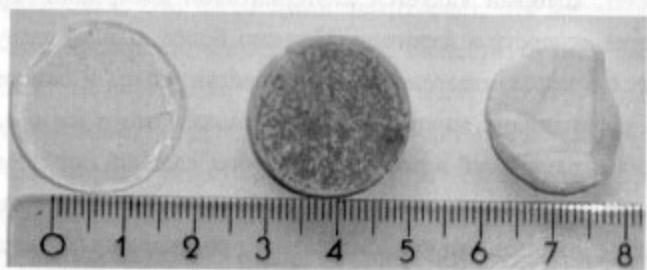


Рис 6.1. Нафталин, осажденный в гидрофильные и гидрофобные аэрогели

Если прозрачность аэрогеля после адсорбции практически не изменяется, то после осаждения частиц адсорбируемого вещества в поры аэрогеля прозрачность оказывается полностью утраченной из-за большего размера кристаллов.

Тем не менее адсорбционные свойства аэрогелей играют главную роль в процессе кристаллизации: сильные взаимодействия между поверхностью аэрогеля и растворёнными веществами приводят к аморфному осадку, в то время как результатом слабых взаимодействий является формирование кристаллов внутри пор аэрогеля [62]. В случае сильной адсорбции (сочетание полярного растворённого вещества и полярной поверхности аэрогеля) абсолютная загрузка лекарственного вещества очень большая и аморфные осаждения преимущественно сформированы. Такое поведение наблюдалось у ментола и бензойной кислоты: до 40 мас. % аморфного ментола и 31 мас. % аморфной бензойной кислоты могут быть стабилизированы в гидрофильных (полярных) аэрогелях. Когда эти же вещества адсорбированы на менее полярные аэрогели (этерифицированные), бензойная кислота имела тенденцию кристаллизоваться при более низких концентрациях (более 15 мас. %

растворенного вещества кристаллизовалось). Адсорбированное растворенное вещество ведёт себя как центр кристаллизации. Большое количество растворенного вещества осаждается в поры полярных аэрогелей.

В случае адсорбции умеренной силы (сочетание умеренно полярного растворённого вещества и полярной поверхности аэрогеля) абсолютная загрузка ниже, чем в случае сильной адсорбции. В этом случае растворённое вещество начинает кристаллизоваться при более низкой загрузке из-за меньшего взаимодействия с поверхностью аэрогеля. Такое поведение наблюдалось у нафталина: до 20 мас. % аморфной формы нафталина может быть адсорбировано в гидрофильных аэрогелях. Когда же нафталин был адсорбирован в менее полярный аэрогель, он показывал тенденцию к кристаллизации при более низких концентрациях, начиная приблизительно с 12 мас. %. Что касается загрузки неполярным растворённым веществом, абсолютная загрузка растворенного вещества, которая может быть достигнута, очень мала по сравнению с полярными и умеренно полярными растворёнными веществами, и в итоге получается кристаллический осадок. Такое поведение наблюдалось для октакозана: выше 1,5 мас. % загружаемого октакозана было в кристаллической форме. Когда это же вещество было загружено в менее полярный аэрогель, никаких значительных изменений в загрузке не наблюдалось из-за аналогичных типов взаимодействия (гидрофобное вещество – гидрофобная поверхность) [62]. Поэтому адсорбционная кристаллизация оказывается полезным инструментом для производства стабильных фармацевтических препаратов, содержащих аморфные формы лекарственного вещества.

7. Аэрогели на основе диоксида кремния как носители для ферментов и белков

Большое количество современных лекарств производят на основе белков. В таком случае возникает вопрос: могут ли белки (или вещества, подобные белкам) быть стабилизированы аэрогелями на основе диоксида кремния. Стабилизация ферментов аэрогелями интенсивно изучалась в литературе. Изначально предназначенная для ферментативного катализа эта идея может быть легко расширена до системы-носителя для ферментов и лекарств на

основе белков. Золь-гель вспомогательные материалы для ферментов были известны ранее [67], поэтому основной идеей технологии инкапсуляции стали аэрогели. Один из хорошо изученных ферментативных катализаторов – липаза – был заключен в аэрогель на основе диоксида кремния и алумосиликатный гель во время золь-гель процесса. Было доказано, что ни процесс застывания, ни последующая далее сверхкритическая сушка не повреждают липазу, так что становится возможным приготовить аэрогель с загруженной в него неповрежденной липазой [68 – 72].

Изучалась биокаталитическая активность итогового продукта для реакции этерификации 1-октанола с лауриновой кислотой. Во всех случаях липазы, иммобилизованные в аэрогели, показывали очень высокую каталитическую активность, во многих случаях даже выше, чем та, которую показывает чистая липаза. Этот факт был доказан также и для других реакций этерификации в сверхкритических жидкостях (CO_2 и пропан) [63]. Это можно объяснить тем, что липаза, будучи рассредоточенной в твердой матрице аэрогеля, имеет меньшую склонность к агрегации, чем чистая липаза, таким образом, количество активных центров адсорбции, доступных для реагентов, гораздо выше, чем у чистой липазы. Также сравнение липазы, иммобилизованной в аэрогели и ксерогели, показывает, что её каталитическая активность выше, если используется аэрогель [68]. Хорошая каталитическая активность липазы тесно связана с её способностью изменять структуру. Это можно легко обеспечить в случае аэрогелей, потому что избежать усадки геля во время сушки можно, используя сверхкритические условия, так что липаза остаётся гибкой внутри пор. Этого не так легко добиться в случае ксерогелей, так как большая усадка во время традиционной сушки приводит к более плотной структуре, где фермент более или менее фиксирован. Более того, капиллярные силы могут частично разрушить фермент, что также приводит к уменьшению биокаталической активности [68].

Кроме того детально изучалось влияние структуры аэрогеля и гидрофобно-гидрофильного баланса на поведение фермента в различных растворителях [69 – 72]. Контролируя гидрофобность аэрогеля, можно контролировать транспорт растворителей различной полярности в матрицу аэрогеля. Например, у полярных веществ и продуктов (в частности воды) могут возникнуть некоторые трудности при проникании в поры очень гидрофобных

аэрогелей или при удалении из них. В этом случае явление переноса значительно влияет на скорость диффузии. В [70] открывается возможность производить аэрогель-ферментативные катализаторы, которые приспособлены для определенных условий реакции. Инкапсуляция ферментов во время золь-гель процесса представляется более выгодной по сравнению с обычной адсорбцией ферментов в аэрогель после сверхкритической сушки. Бассо и соавт. [74] сообщают, что биокаталитическая активность ферментов полигликолида, термолитина и химотрипсина, адсорбированных на аэрогеле путем выдерживания в суспензии фермента, достаточно низка. Это может быть связано с тем, что ферменты на самом деле не объединяются со структурой аэрогеля, и, таким образом, агрегации избежать не удастся. Более того, некоторые центры адсорбции ферментов могут быть заблокированы из-за взаимодействия с поверхностью аэрогеля.

Было показано, что белки (цитохром с) могут быть стабилизированы матрицей аэрогеля, используя так называемый подход наносклеивания [75, 76], который предполагает формирование стабильной белковой надстройки вокруг коллоидных наночастиц золота. Белки вместе с наночастицами серебра и золота добавляют к золь-раствору вблизи точки гелеобразования. После замены растворителя гель высушивается в сверхкритических условиях для получения композита, состоящего из наночастиц белок-благородный металл и аэрогеля. Специфическая адсорбция белков на коллоидные наночастицы золота инициирует формирование стабилизирующей надстройки, за которой следует быстрая компоновка молекул белков в большую надстройку, которая фиксируется в решётке диоксида кремния во время процесса гелеобразования [75]. Присутствие коллоидного золота позволяет в большей степени предотвратить разрушение белков при замене растворителя во время сверхкритической сушки, так что 80 % белков остаётся активными в итоговом композите аэрогеля [75]. Количество нетронутого активного белка зависит от отношения белка к наночастицам золота. В итоге, полученные композиты показывают лучшую стабильность в большом диапазоне температур, чем ксерогели, требующие хранения при низких температурах (4 °C) для поддержания жизнеспособности белка и имеют чрезвычайно быструю чувствительность в газовой фазе аналитов. Этот пример показывает, что есть

принципиальная возможность создавать различные комплексные биофункциональные соединения внутри искусственной матрицы. Были сделаны первые попытки применения матрицы аэрогеля в качестве мембранной подложки. Плоские бислойные фосфолипиды осаждались на поверхность аэрогелей на основе диоксида кремния, и изучалась их мобильность и однородность [77]. Предполагается, что проницаемый характер аэрогелей как пористых материалов, предоставит новые возможности для сохранения бислойных липидных систем и лучшего размещения белков.

8. Органические аэрогели как системы доставки лекарств

Для применения в фармацевтической промышленности свойства биосовместимости и биоразлагаемости во многих случаях являются необходимыми. Аэрогели на основе диоксида кремния являются биосовместимыми, но, к сожалению, они биологически не разлагаются. Это требование может быть учтено, если использовать матрицы из органических материалов. Заполнение органических аэрогелей фармацевтическими веществами обсуждалось несколькими авторами в патентных заявках. Берг и соавт. [78] описывали заполнение органических аэрогелей (резорцинформальдегидных) адипатом тестостерона и 5-фторурацилом. Тем не менее, была использована адсорбция из жидких растворов, которая приводит к частичному разрушению структуры аэрогеля, особенно при использовании гидрофильных аэрогелей. Ли и Гульд [79] загружали органические аэрогели такими лекарствами как метадон, налтрексон путём совместного гелеобразования перед сверхкритической сушкой. В результате полученный порошок аэрогеля был предложен для использования, как часть аэрозоля для ингаляций, так как низкая плотность продукта позволяет уносить частицы потоком аэрозоля. 5-Фторурацил также может быть включен этим же методом в резорцинформальдегидный аэрогель [78].

Другими перспективными матрицами для доставки лекарств являются полисахариды. Благодаря низкой токсичности полисахариды (такие как крахмал и альгинат) довольно часто встречаются в качестве добавок в продуктах питания и лекарственных формах. Сочетание выдающихся структурных свойств аэрогелей с физиологической совместимостью и переносимостью полисахаридов приводит к тому, что они обладают высоким

потенциалом к использованию в качестве системы доставки лекарств. Для альгината [80] и крахмала [81, 82] сообщалось об их возможности производить высокопористые структуры при сверхкритической сушке CO_2 . Удельная поверхность аэрогелей на основе крахмала достигает $180 \text{ м}^2/\text{г}$ [83], а аэрогелей на основе альгината, в зависимости от состава – $500 \text{ м}^2/\text{г}$ [80, 84]. У системы альгинат-аэрогель плотности практически такие же, как и у аэрогелей на основе диоксида кремния ($0,003\text{-}0,27 \text{ г}/\text{см}^3$). Оба типа аэрогелей могут быть получены как в виде микросфер [80], так и в виде сыпучих материалов [85], как показано на рис. 8.1.

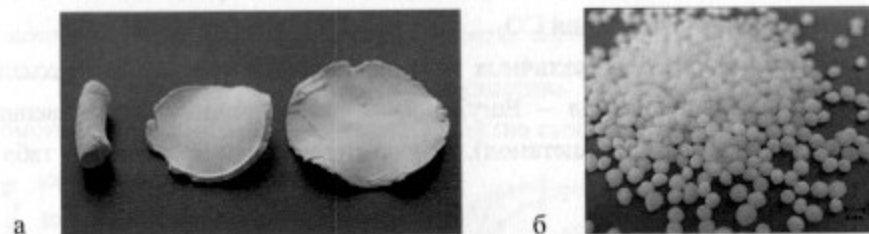


Рис. 8.1. Полисахаридные аэрогели:

а – из крахмала; б – на основе альгината в виде сферических частиц

Площадь поверхности аэрогелей на основе крахмала (рис. 8.1, а) зависит от множества факторов. Это и тип крахмала, и условия, используемые во время процесса гелеобразования, и раствор-заменитель. Значительное влияние оказывает температура во время шага гелеобразования: более высокая температура вызывает более сильное разрушение гранул и увеличивает концентрацию свободной амилозы в растворе. В результате структуру аэрогеля можно рассматривать как амилозную матрицу с промежуточными гранулами, соотношение которых зависит от температуры, достигнутой во время застывания. С увеличением температуры гелеобразования гранулы всё больше и больше становятся похожими на сетчатую матрицу, что влечёт за собой увеличение площади поверхности.

В случае аэрогелей на основе альгината источник альгината (отношение гулуруновой кислоты к маннуруновой кислоте) также, как альгинат и концентрация CaCO_3 играют важную роль в определении структурных свойств [85]. Увеличение плотности альгината с увеличением концентрации CaCO_3

объясняют большим количеством связей между цепочками альгината из-за Ca^{2+} -ионов. Увеличение концентрации альгината ведёт к уменьшению удельной поверхности аэрогелей на его основе [84].

Загрузка лекарствами полисахаридных аэрогелей и их высвобождение изучались в работе [85]. Для аэрогелей на основе диоксида кремния были использованы два разных способа загрузки:

- добавление лекарства во время дегидратации, до экстракции CO_2 (итоговый раствор заменён насыщенным раствором этилового спирта с лекарством, из которого происходит загрузка);
- адсорбция препарата, растворённого в сверхкритическом CO_2 , после завершённой экстракции CO_2 .

Использовались два различных вида крахмала (картофельный крахмал и модифицированный крахмал – Eurylon 7) и два различных лекарственных вещества (ибупрофен и парацетамол). Результаты загрузки приведены в табл. 3 [85].

Таблица 3

Максимальная загрузка аэрогелей лекарственным веществом

Основа аэрогеля	Ибупрофен, мас. %	Парацетамол, мас. %	Удельная загрузка, г/м ²
Картофельный крахмал	10 ± 0.3	10 ± 0.3	(10-20)·10 ⁻⁴
Модифицированный крахмал	22 ± 0.7	25 ± 0.8	(20-40)·10 ⁻⁴
Альгинат	21 ± 0.6 26 ± 0.8	—	(7-11)·10 ⁻⁴

Значения загрузки аэрогелей, достигнутые для ибупрофена и парацетамола (мас. %) для конкретных матриц практически идентичны. Значения достигнутых лекарственных фракций для альгината и Eurylon 7 находятся в одном диапазоне, в то время как для картофельного крахмала значения ниже. Что касается удельной загрузки (адсорбированное лекарство на удельную поверхность аэрогеля), для аэрогелей на основе крахмала Eurylon 7 значения почти вдвое больше, чем для аэрогелей на основе картофельного крахмала и альгината. Большая удельная загрузка лекарством для этих

аэрогелей, по сравнению с другими объясняется их структурой пор: средний радиус пор для аэрогеля на основе крахмала Eurylon 7 составляет 1,9 нм (для аэрогелей на основе картофельного крахмала и альгината средний радиус составляет 7,2 нм и 11 нм соответственно). Меньшие размеры пор усиливают капиллярные силы, что может быть одной из причин капиллярной конденсации и, следовательно, для более полной загрузки аэрогеля лекарством. Загрузка аэрогеля на основе альгината ибупрофеном сравнима с загрузкой аэрогеля на основе крахмала Eurylon 7. Так как в структуре аэрогелей на основе альгината преобладают мезопоры, то капиллярной конденсации можно избежать.

Высвобождение лекарственного вещества из аэрогеля

Как показано на рис. 8.2, кинетика высвобождения различных комбинаций матрица-лекарственное вещество своеобразна.

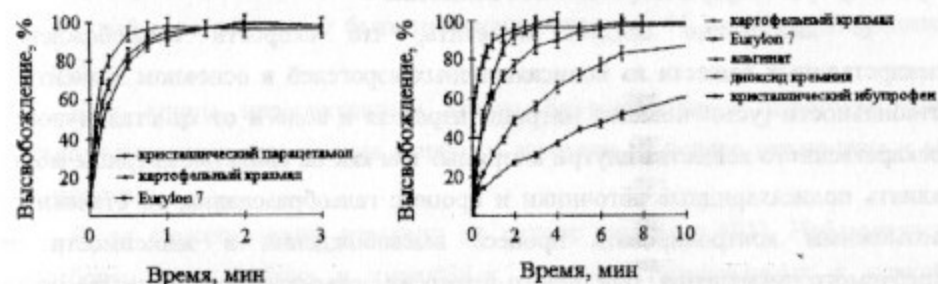


Рис. 8.2. Профили высвобождения парацетамола и ибупрофена из полисахаридных аэрогелей и растворимость их кристаллической формы (T = 37 °C; 0,2 М фосфатного буфера при pH 7,2; метод «лопастная мешалка»)

Высвобождение парацетамола из аэрогелей на основе картофельного и модифицированного крахмала завершается через 2 ч, как и для чистого парацетамола. Высвобождение ибупрофена зависит от типа крахмала: может быть достигнуто быстрое высвобождение для крахмала Eurylon 7 и продолжительное – для картофельного крахмала. Высвобождение ибупрофена из аэрогелей на основе альгината очень стремительное, приблизительно такое же, как и из аэрогелей на основе диоксида кремния. Так как парацетамол хорошо растворяется в водной среде при данном pH, процесс растворения занимает короткое время для всех аэрогелей. Было отмечено, что некоторая часть парацетамола присутствует в виде мелких кристаллов, слабо связанных с

матрицей. Эти кристаллы растворяются очень быстро, независимо от свойств матрицы. Высвобождение ибупрофена, напротив, зависит от типа матрицы, так как ибупрофен адсорбируется на молекулярном уровне. Кроме того, растворимость ибупрофена при данном pH гораздо ниже, чем растворимость парацетамола, таким образом, различие в их кинетике высвобождения более очевидно. Структура аэрогелей на основе крахмала Eurylon 7 разрушается достаточно быстро из-за слабых механических свойств, что обеспечивает быстрое высвобождение ибупрофена. Такой же эффект наблюдается для гидрофильных аэрогелей на основе диоксида кремния. Аэрогели на основе картофельного крахмала, напротив, более устойчивы, что приводит к более медленному высвобождению. Высвобождение ибупрофена из матрицы альгината достаточно быстрое, что можно объяснить высоким сродством альгината с водой. Более того, более крупные поры аэрогелей способствуют лучшему транспорту лекарственного вещества.

В заключение следует отметить, что скорость высвобождения лекарственных веществ из полисахаридных аэрогелей в основном зависит от стабильности (устойчивости) матрицы аэрогеля в воде и от кристалличности лекарственного вещества внутри матрицы. Так как на свойства матрицы могут влиять полисахаридные источники и процесс гелеобразования, то становится возможным контролировать процесс высвобождения в зависимости от требуемого применения. Для одного и того же лекарственного вещества могут быть достигнуты как длительное, так и немедленное высвобождение путём варьирования свойств матрицы аэрогеля.

9. Аэрогели на основе биополимеров

Биополимеры широко используются в фармацевтике в качестве систем доставки лекарств. Аэрогели на основе биополимеров обладают высокой пористостью и большой площадью поверхности, что является благоприятным для многих применений. Одним из наиболее распространённых органических полимеров является хитин. Это полиглюкозамид, который содержится в экоскелетах насекомых, клеточных стенках и т.д. Хитин сам по себе не применим для золь-гель процесса, но может быть использовано его производное соединение – хитозан, который получают путём щелочного деацетилирования хитина [86, 87]. Хитозан является коммерчески доступным и

его биосовместимость доказана. Хотя приготовление аэрогеля на основе хитозана не было удачным из-за высокой усадки геля, однако гибридный композит аэрогеля на основе диоксида кремния и хитозана может быть приготовлен. Биосовместимость таких гибридных композитов была доказана путём проведения тестов на цитотоксичность и гемолизом; причём тесты на цитотоксичность были проведены с очень небольшим количеством поврежденных клеток [87]. Хелатирующий эффект хитозана был использован для включения ионов переходных металлов [86, 88] в гибридные композиты, так как эти ионы могут образовывать хелатные комплексы с аминогруппами хитозана. Это делает аэрогели на основе хитозана достаточно полезными для ряда фармацевтических и биомедицинских приложений [89]. Были проведены первые попытки использования гибридных композитов аэрогелей на основе диоксида кремния и хитозана как системы доставки лекарств: было показано, что в такой аэрогель может быть инкапсулировано до 17 мас. % гентамицина [88, 90].

Еще одним перспективным типом биосовместимых аэрогелей для фармацевтического применения являются аэрогели на основе целлюлозы и её производных.

Были синтезированы аэрогели на основе пептидов [91]. Наблюдалась самосборка сети фибрил и хиральных, наноструктурированных с низкой плотностью аэрогелей с получением геля. Этот продукт использовался для биосенсоров, тканевой инженерии и высвобождения лекарств.

Аэрогели на основе полимолочной кислоты (PLA) также перспективны для фармацевтического применения благодаря их пористости, трёхмерной структуре и механическим свойствам [92, 93]. Так как частицы PLA широко используются как носители для лекарств, применяемые для ингаляций, то в принципе и аэрогели на основе PLA можно использовать для этой же цели. Аэрогели на основе PLA имеют удельную поверхность до 140 м²/г. Аэрогели на основе PLA могут быть приготовлены в форме монолита или микросфер с узким распределением частиц по размерам.

Принципиальное использование других органических аэрогелей в качестве матрицы для системы доставки лекарств обсуждается Бергом и соавт. [78].

Заключение

В этом пособии обсуждается ряд фармацевтических систем, содержащих аэрогели. Их краткое описание приведено в табл. 4.

Таблица 4

Сводная таблица аэрогелей и их биомедицинское применение

Основа аэрогеля	Преимущественное использование	Применение аэрогеля
1	2	3
Гидрофильный диоксид кремния	Обеспечивает быстрое высвобождение	Твердые и мягкие лекарственные формы с быстрым высвобождением
Гидрофобный диоксид кремния	Обеспечивает пролонгированное высвобождение	Твердые и мягкие лекарственные формы с пролонгированным высвобождением
Модифицированный диоксид кремния	Как быстрое, так и пролонгированное высвобождение; высокая адсорбционная способность, контролируемая для различных лекарств	Твердые и мягкие лекарственные формы
Полисахариды (крахмал, альгинат, PLA)	Фармацевтически одобренные матрицы: как быстрое, так и пролонгированное высвобождение, контролируемое свойствами матрицы	Незамедлительное и задержанное действие лекарственных форм
Гидрофильный и гидрофобный диоксид кремния	Термическое высвобождение для летучих веществ и газов (CO ₂)	Стабилизация, удерживание и высвобождение душистых веществ в пищевой и косметической промышленности во время термообработки; температурный сенсор

1	2	3
Диоксид кремния или биополимерные композиты (хитозан и др.)	Высокая биосовместимость	Системы доставки лекарств
Диоксид кремния или композиты диоксида кремния и металлов	Инкапсуляция ферментов и белков: наблюдается высокая активность ферментов	Биокатализ; биосенсоры; лекарственные препараты

Таким образом, у материалов на основе аэрогелей имеется большой потенциал в области фармацевтики, биомедицины и других применений в повседневной жизни. Важную роль играют не только уникальные свойства существующих аэрогелей, но и гибкость золь-гель процесса. Адсорбция и высвобождение активных компонентов (лекарств, паров) можно контролировать по структурным свойствам (площадь поверхности, объём пор) и по модификации соответствующих аэрогелей. В зависимости от свойств матрицы и золя (органического или неорганического) можно «придать» желаемые свойства для конкретного применения аэрогеля. Более того, композитные аэрогели обеспечивают дальнейшую «степень свободы» для того, чтобы добиться поставленных целей в свойствах препарата. Аэрогели могут быть изготовлены практически из любых органических и неорганических гелей. Внимание ученых направлено на создание всё новых аэрогелей и композиций на их основе. Принимая во внимание всю научно-исследовательскую деятельность в области аэрогелей, в будущем можно ожидать ряд их перспективных применений в области фармацевтики и биомедицины.

Рекомендуемая литература

1. Смирнов Б. М. Аэрогели // *Успехи физических наук*. – 1987. – Т. 152. – С. 133 – 157.
2. Pierre A. C., Pajonk G. M. Chemistry of Aerogels and Their Applications // *Chem. Rev.* – 2002. – Vol. 102. – P. 4243 – 4265.
3. Kistler S. S. Coherent Expanded Aerogels and Jellies // *Nature*. – 1931. – Vol. 227. – P. 741.
4. Smirnova I. Synthesis of silica aerogels and their application as a drug delivery system / PhD Thesis, Technical University of Berlin. – 2002.
5. Bourret D., Sempere R., Bouaziz J., Sivade A. Use of partially densified aerogels // *Revue de physique appliquee*. – 1989. – Colloque C4. – Supplement au № 4. – Vol. 24. – P. 71 – 78.
6. Bhagat S. D., Hirashima H., Rao A. V. Low density TEOS based silica aerogels using methanol solvent // *J. Mater. Sci.* – 2007. – Vol. 42. – P. 3207 – 3214.
7. Jarzebski A. B., Lorenc J., Pajak L. Surface Fractal Characteristics of Silica Aerogels // *Langmuir*. – 1997. – Vol. 13. – P. 1280 – 1285.
8. Courtens E. Fractal concepts and their applications to gels // *Revue de physique IV*. – 1992. – Colloque C2. – Supplement au Journal de Physique III. – Vol. 2 – P. 3 – 10.
9. Hanzawa Y., Kaneko K., Pekala R. W., Dresselhaus M. S. Activated Carbon Aerogels // *Langmuir*. – 1996. – Vol. 12. – P. 6167 – 6169.
10. Hajime T., Hajime I., Yamamoto T., Suzuki T. Freeze drying for preparation of aerogel-like carbon // *Drying Technology*. – 2001. – Vol. 19. – P. 313 – 324.
11. Liu M., Gan L., Pang Y., Xu Z., Hao Z., Chen L. Synthesis of titania-silica aerogel-like microspheres by a water-in-oil emulsion method via ambient pressure drying and their photocatalytic properties // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2008. – Vol. 317. – P. 490 – 495.
12. Perez-Caballero F., Peikolaian A.-L., Uibu M., Kuusik R., Volobujeva O., Koel M. Preparation of carbon aerogels from 5-methylresorcinol-formaldehyde gels // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2008. – Vol. 108. – P. 230 – 236.
13. Rao A. P., Rao A. V., Bangi U. K. H. Low thermalconductive, transparent and hydrophobic ambient pressure dried silica aerogels with various preparation conditions using sodium silicate solutions // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* – 2008. – Vol. 47. – P. 85 – 94.
14. Неймарк И. Е., Шейнфайн Р. Ю. Силикагель, его получение, свойства и применение. – Киев: Наукова думка, 1973. – 101 с.
15. Галкин А. А., Лунин В. В. Вода в суб- и сверхкритическом состояниях – универсальная среда для осуществления химических реакций // *Успехи химии*. – 2005. – т. 74. – С. 24 – 40.
16. McNHugh M. A., Krukonis V. J. Supercritical fluid extraction: principles and practice. – 2nd ed. – Butterworth-Heinemann, 1994. – 514 p.
17. Гумеров Ф. М., Сабирзянов А. Н., Гумерова Г. И. Суб- и сверхкритические флюиды в процессах переработки полимеров. – Казань: Фэн, 2007. – 336 с.
18. Залепугин Д. Ю., Тилькунова Н. А., Чернышова И. В., Поляков В.С. Развитие технологий, основанных на использовании сверхкритических флюидов // *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 27 – 51.
19. Supercritical fluid cleaning: fundamentals, technology, and applications / ed. by McHardy J, Sawan S. P. – Noyes Publications, 1998. – 304 p.
20. Леменовский Д. А., Баграташвили В. Н. Сверхкритические среды. Новые химические реакции и технологии // *Соросовский образовательный журнал*. – 1999. – №10. – С. 36 – 41.
21. Сверхкритическая флюидная экстракция [Электронный ресурс] <http://extract.ru/>
22. Brunner G. H. Supercritical Fluids as Solvents and Reaction Media. – Elsevier Science & Technology Books, 2004. – 630 p.
23. Chemical synthesis using supercritical fluids / ed. by Jessop P. G., Leitner W. – Weinheim: Wiley-VCH, 1999. – 498 p.
24. Сверхкритическая флюидная хроматография: пер. с англ. / под ред. Смита Р. – М.: Мир, 1991. – 280 с.
25. Matson D. W., Fulton J. L., Petersen R. C., Smith R. D. Rapid Expansion of Supercritical Fluid Solutions: Solute Formation of Powders, Thin Films, and Fibers // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 1987. – Vol. 26. – P. 2298 – 2306.
26. Thakur R., Gupta R. B. Rapid Expansion of Supercritical Solution with Solid Cosolvent (RESS-SC) Process: Formation of Griseofulvin Nanoparticles. // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2005. – Vol. 44. – P. 7380 – 7387.

27. Sun Y.-P., Rollins H. W., Bandara J., Meziani M. J., Bunker C. E. In *Supercritical Fluid Technology in Materials Science and Engineering: Synthesis, Properties, and Applications*. – New York, 2002. – P. 491 – 576.
28. Amporn S., Mark C. T. The Formation of Fluorinated Tetraphenylporphyrin Nanoparticles via Rapid Expansion Processes: RESS vs RESOLV // *J. Phys. Chem. B*. – 2005. – Vol. 109. – P. 19688 – 19695.
29. Chattopadhyay P, Gupta R. B. Production of Antibiotic Nanoparticles Using Supercritical CO₂ as Antisolvent with Enhanced Mass Transfer // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2001. – Vol. 40. – P. 3530 – 3539.
30. Lee B.-M., Jeong J.-C., Lee Y.-H. Supercritical Antisolvent Micronization of Cyclotrimethylenetrinitramin: Influence of the Organic Solvent // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 48. – P. 11162 – 11167.
31. Hong H. L., Suo Q. L., He W. Z. Formation of Carotene/Proanthocyanidin Composite Microparticles via the Solution-Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids (SEDS) Process through Prefilming Atomization // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2007. – Vol. 46. – P. 6630 – 6634.
32. Fusaro F., Halnchen M., Mazzotti M. Dense Gas Antisolvent Precipitation: A Comparative Investigation of the GAS and PCA Techniques. // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2005. – Vol. 44. – P. 1502 – 1509.
33. Weidner E., Knez Z., Novak Z. PGSS (Particle from Gas Saturated Solutions): A New Process for Powder Generation. 3rd Int. Symposium Supercritical Fluids. – 1994. – Vol. 3. – P. 229.
34. *Handbook Of Sol-Gel Science And Technology: Processing, Characterization and Applications*. Vol. I. Sol-Gel Processing / ed. by Kozuka H. – New York, Kluwert Academic Publishers. – 2005. – 1980 p.
35. Назаров В. В. Коллоидно-химические принципы золь-гель методов получения материалов на основе гидрозольей ZrO₂, TiO₂ и SiO₂, дис. ... д. х. н. – М. – 1995.
36. Brinker C.J., Sherer G.W. *The physics and chemistry of sol-gel processing*. – Academic Press. – New York. – 1990.
37. Beck A., Popp G., Emmerling A., Fricke J. Preparation and Characterization of SiO₂ Two-Step Aerogels // *J. of Sol-Gel Sci. and Technol.* – 1994. – Vol. 2. – P. 917 – 920.

38. Шабанова Н. А., Саркисов П. Д. Основы золь-гель технологии нанодисперсного кремнезема. – М.: ИКЦ «Академкнига». – 2004. – 208 с.
39. Неймарк И. Е., Шейнфайн Р. Ю. Силикагель, его получение, свойства и применение. – Киев: «Наукова думка», 1973. – 101 с.
40. Айлер Р. К. Химия кремнезёма / пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – Ч. 1, 2. – 1128 с.
41. Smith D. M., Scherer G. W., Anderson J. M. Shrinkage during drying of silica gel // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 1995. – Vol. 188. – P. 191 – 206.
42. Sarawade P. B., Kim J.-K., Kim H.-K., Kim H.-K. High specific surface area TEOS-based aerogels with large pore volume prepared at an ambient pressure // *Applied Surface Science*. – 2007. – Vol. – 254. – P. 574 – 579.
43. Rao A. P., Rao A. V., Pajonk G. M. Hydrophobic and physical properties of the ambient pressure dried silica aerogels with sodium silicate precursor using various surface modification agents // *Applied Surface Science*. – 2007. – Vol. 253. – P. 6032 – 6040.
44. Bhagat S. D., Oh C.-S., Kim H.-Y., Ahn Y.-S., Yeo J.-G. Methyltrimethoxysilane based monolithic silica aerogels via ambient pressure drying // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2007. – Vol. 100. – P. 350 – 355.
45. Tallon C., Yates M., Moreno R., Nieto M. I. Porosity of freeze-dried γ -Al₂O₃ powders // *Ceramics International*. – 2007. – Vol. 33. – P. 1165 – 1169.
46. Egeberg E. D., Engell J. Freeze Drying Of Silica Gels Prepared From Siliciummethoxid // *Revue de physique appliquee*. – 1989. - Colloque C4. – Supplement au № 4. – Vol. 24. – P. 23 – 28.
47. Kivana D., Chaouki J., Repellin-Lacroix M., Pajonk G. M. A New Method Of Preparation Of Aerogel-Like Materials Using A Freeze-Drying Process // *Revue de physique appliquee*. – 1989. - Colloque C4. – Supplement au № 4. – Vol. 24. – P. 29 – 32.
48. Меньшутина Н. В., Леуенбергер Г., Зеркаев А. И., Корнеева А. Е. Инновационное оборудование для получения тонкодисперсных фармацевтических порошков // *Химическая промышленность сегодня*. – 2007. – № 11. – С. 33 – 35.
49. Заявление о выдаче патента РФ на изобретение № 2008140647 / Н. В. Меньшутина, А. И. Зеркаев, М. Г. Гордиенко, А. А. Диденко – дата приоритета 14. 10. 2008.
50. M. J. van Bommel, A. B. de Haan. Drying of silica gels with supercritical carbon dioxide // *Journal Of Materials Science*. – 1994. – Vol. 29. – P. 943 – 948.

51. Tang Q, Wang T. Preparation of silica aerogel from rice hull ash by supercritical carbon dioxide drying // *J. of Supercritical Fluids*. – 2005. – Vol. 35. – P. 91 – 94.
52. Technical Bulletin Aerosil & Silanes. – Company publication Degussa. – Düsseldorf. – 2001.
53. German patent application. – DE 19653758 A1. – 1996.
54. Stricker H. *Physikalische Pharmazie*. – 3rd ed. – Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH. – Stuttgart. – 1998.
55. Schwertfeger F., Zimmermann A., Krempel H. Use of inorganic aerogels in pharmacy. – US Patent 6 280 744. – 2001.
56. Smirnova I., Mamic J., Arlt W. Adsorption of drugs on silica aerogels // *Langmuir*. – 2003. – Vol. 19, 20. – P. 8521 – 8525.
57. Gorle S., Smirnova I., Dragan M., Dragan S., Arlt W. Crystallization of naphthalene in silica aerogels from supercritical CO₂ // *J Supercrit Fluids*. – 2008. – Vol. 44. – P. 78.
58. Smirnova I., Suttiruengwong S., Arlt W. Aerogels: tailor-made carriers for immediate and prolonged drug release. – *Kona*. – 2005. – Vol. 23. – P. 86 – 97.
59. Suttiruengwong S. *Silica Aerogels and Hyperbranched Polymers as Drug Delivery Systems* // Dissertation. – Universitaet Erlangen-Nuernberg. – 2005.
60. Smirnova I., Suttiruengwong S., Arlt W. Feasibility study of hydrophilic and hydrophobic silica aerogels as drug delivery systems // *J Non-Cryst Solids*. – 2004. – Vol. 350. – P. 54 – 60.
61. Smirnova I., Suttiruengwong S., Seiler M., Arlt W. Improvement of the solubility of poor soluble drugs by adsorption on silica aerogels // *Pharm. Dev. Techn.* – 2004. – Vol. 9. – № 4. – P. 443 – 452.
62. Gorle S. *Adsorptive Crystallization of Organic Substances in Silica Aerogels from Supercritical solutions* // Dissertation. – Universitaet Erlangen-Nuernberg. – 2009.
63. Alnaief M., Smirnova I. *Functionalized Silica Aerogels for Advanced Drug Carrier Systems*. – Proceedings of International Conference on Supercritical Fluids. – Arcachon. – 2009.
64. Günther U., Smirnova I., Neubert R. H. H. Hydrophilic silica aerogels as dermal drug delivery systems - dithranol as a model drug // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2008. – Vol. 69. – № 3. – P. 935 – 942.

65. Günther U., Smirnova I., Arlt W., Neubert RHH. Applications of silica aerogels as drug delivery systems. – Proceedings of 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. – Barcelona. – 2008.
66. Gorle S., Smirnova I., McHugh M. Adsorption and thermal release of highly volatile compounds in silica aerogels // *J Supercritical Fluids*. – 2009. – Vol. 48. – P. 85–92.
67. Reetz M. T., Zonta A. Effiziente heterogene Biokatalysatoren durch den Einschluß von Lipasen in hydrophoben Sol-Gel-Materialien. – Simpelkamp // *J Angew Chem*. – 1995. – Vol. 107. – P. 373 – 376.
68. Buisson P., Hernandez C., Pierre M., Pierre A. C. Encapsulation of Lipases in Aerogels // *J Non-Cryst Solids*. – 2001. – Vol. 285. – P. 295 – 302.
69. Maury S., Buisson P., Pierre A. C. Porous Texture Modification of Silica Aerogels in Liquid Media and Its Effect on the Activity of a Lipase // *Langmuir*. – 2001. – Vol. 17. – P. 6443 – 6446.
70. El Rassy H., Perrard A., Pierre A. C. Behavior Of Silica Aerogel Networks as Highly Porous Solid Solvent Media for Lipases in a Model Transesterification Reaction // *ChemBioChem*. – 2003. – Vol. 4. – P. 203 – 210.
71. El Rassy H., Maury S., Buisson P., Pierre A. C. Hydrophobic silica aerogel-lipase biocatalysts: Possible interactions between the enzyme and the gel // *J Non-Cryst Solids*. – 2004. – Vol. 350. – P. 23 – 30.
72. Maury S., Buisson P., Perrard A., Pierre A. C. Compared esterification kinetics of the lipase from *Burkholderia cepacia* either free or encapsulated in a silica aerogel // *J Mol Catal B: Enzymatic*. – 2005. – Vol. 32. – № 5-6. – P. 193 – 203.
73. Novak Z., Habulin M., Krmelj V., Knez Z. Silica aerogels as supports for lipase catalyzed esterifications at sub- and supercritical conditions // *J Supercrit Fluids*. – 2003. – Vol. 27. – P. 169 – 178.
74. Basso A., De Martin L., Ebert C., Gardossi L., Tomat A., Cásarci M., Rosi O. L. A Novel Support for Enzyme Adsorption: Properties and Applications of Aerogels in Low Water Media // *Tetrahedron Lett*. – 2000. – Vol. 41. – P. 8627 – 8630.
75. Wallace J. M., Rice J. K., Pietron J. J., Stroud R. M., Long J. W., Rolison D. R. Silica Nanoarchitectures Incorporating Self-Organized Protein Superstructures with Gas-Phase Bioactivity // *Nano Lett*. – 2003. – Vol. 3. – № 10. – P. 1463 – 1467.

76. Wallace J. M., Dening B. M., Eden K. B., Stroud R. M., Long J. W., Rolison D. R. Silver-Colloid-Nucleated Cytochrome c Superstructures Encapsulated in Silica Nanoarchitectures // *Langmuir*. – 2004. – Vol. 20 – № 21. – P. 9276 – 9281.
77. Weng K. C., Stalgren J. R., Risbud S. H., Frank C. W. Planar bilayer lipid membranes supported on mesoporous aerogels, xerogels, and Vycor glass: an epifluorescence microscopy study // *J Non-Cryst Solids*. – 2004. – Vol. 350. – P. 46 – 53.
78. Berg A., Droege M. W., Fellmann J. D., Klaveness J., Rongved P. Medical use of organic erogels and biodegradable organic aerogels. – WO 95/01165. – 1995.
79. Lee K., Gould G. Aerogel powder therapetic agents. – WO 02/051389 A2. – 2001.
80. Valentin R., Molvinger K., Quignard F., Di Renzo F. Acidity of alginate aerogels studied by FTIR spectroscopy of probe molecules // *Macromolecular Symp*. – 2005. – Vol. 230. – P. 71 – 77.
81. Glenn G. M., Irving D. W. Starch-based Microcellular Foams // *Cereal Chem*. – 1995. – Vol. 72. – P. 155 – 161.
82. Glenn G. M., Stern D. J. – US Patent 5 958 589. – 1999.
83. Doi S., Clark J. H., Macquarrie D. J., Milkowski K. New materials based on renewable resources: chemically modified expanded corn starches as catalysts for liquid phase organic reactions // *Chem Com*. – 2002. – Vol. 22. – P. 2632 – 2633.
84. Trens P., Valentin R., Quignard F. Cation enhanced hydrophilic character of textured alginate gel beads // *Colloids Surf A*. – 2007. – Vol. 296. – P. 230 – 237.
85. Mehling T., Smirnova I., Guenther U., Neubert R. H. H. Polysaccharide-based aerogels as drug carriers // *J Non-Cryst Solids*. – 2009.
86. Hu X., Littrel K., Ji S., Pickles D. G., Risen W. M. Characterization of silica-polymer aerogel composites by small-angle neutron scattering and transmission electron microscopy // *J Non-Cryst Solids*. – 2001. – Vol. 288. – № 1 – 3. – P. 184 – 190.
87. Ayers M. R., Hunt A. J. Synthesis and properties of chitosan-silica hybrid aerogels // *J Non-Cryst Solids*. – 2001. – Vol. 285. – № 1 – 3. – P. 123 – 127.

88. Liu X., Yao C., Risen W. M. Jr. Chemically selective reactions in confined spaces in hybrid aerogels. – *Mat Res Soc Symp Proc* 899 E (Dynamics in Small Confining Systems VIII). – Paper: 0899-N06-06. – 2006.
89. Singh J., Dutta P. K., Dutta J., Hunt A. J., Macquarrie D. J., Clark J. H. Preparation and properties of highly soluble chitosan-L-glutamic acid aerogel derivative // *Carbohydrate Polymers*. – 2009. – Vol. 76. – № 2. – P. 188 – 195.
90. Zeng M., Liu J., Shi F., Wang J., Guo S. Preparation of SiO₂ aerogel/chitosan composite material for biomedical applications // *Dalian Qinggongye Xueyuan Xuebao*. – 2006. – Vol. 25. – № 2. – P. 121 – 123.
91. Scanlon S., Aggeli A., Boden N., Koopmans R., Brydson R., Rayner C. Peptide aerogels comprising self-assembling nanofibrils // *Micro Nanolett*. – 2007. – Vol. 2. – № 2. – P. 24 – 29.
92. Reverchon E., Cardea S., Rapuano C. A new supercritical fluid-based process to produce scaffolds for tissue replacement // *J Supercrit Fluids*. – 2008. – Vol. 45. – № 3. – P. 365 – 373.
93. Schugens Ch., Maquet V., Grandfils Ch., Jerome R., Teyssie Ph. Polylactide macroporous biodegradable implants for cell transplantation. II. Preparation of polylactide foams by liquid-liquid phase separation // *J Biomed Mat Res*. – 1996. – Vol. 30. – № 4. – P. 449 – 461.

Учебное издание

МЕНЬШУТИНА Наталья Васильевна

СМИРНОВА Ирина Викторовна

ГУРИКОВ Павел Александрович

**АЭРОГЕЛИ – НОВЫЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ
МАТЕРИАЛЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА И
БИМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Редактор Н. А. Заходякина

Компьютерная вёрстка Д. Г. Стариков

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 3,48.

Уч.-изд. л. 3,61. Тираж 100 экз. Заказ 148

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

Издательский центр

Адрес университета и издательского центра:

125047 Москва, Миусская пл., 9.