НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА

СТЕПАНЮК КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 544.723.2:546.284-31:615.246.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРЕМНЕЗЕМВМІСНИХ СИСТЕМ В АСПЕКТІ СТВОРЕННЯ АПЛІКАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

01.04.18 – фізика і хімія поверхні

102 – хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2025

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
Геращенко Ігор Іванович,
Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України,
провідний науковий співробітник

Офіційні опоненти: ……..
……..
……..

……..
……..
……..
……..

Захист відбудеться „____”_____2025 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.210.01 в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України за адресою: 03164, Київ-164, вул. Олега Мудрака, 17

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (03164, Київ-164, вул. Олега Мудрака, 17)

Автореферат розіслано „___”_____ 2025 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
канд. хім. наук А.М. Дацюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікування гнійно-запальних захворювань, особливо у літніх людей і хворих на цукровий діабет, залишається нагальною проблемою у хірургії. Серед ран «діабетична стопа» вважається одним з найбільш серйозних хронічних ускладнень, яке спричиняє від 40 до 60 % ампутацій, не пов'язаних з травмою, по всьому світу. Клінічна практика свідчить, що лікування інфікованих ран із застосуванням лише антимікробних агентів не завжди дає бажаний результат. Більш того, надмірне застосування антибіотиків призводить до появи резистентних форм мікроорганізмів, наприклад, метицилінрезистентного золотистого стафілокока (MRSA), який є серйозним викликом для сучасної медицини загалом.

Одним із рішень проблеми може бути застосування аплікаційних сорбентів, зокрема високодисперсного кремнезему (ВДК), що володіє потужною адсорбційною дією по відношенню до насамперед білків, що становлять основну частину гнійно-некротичного субстрату в рані. Після першого застосування ВДК для лікування гнійно-запальних захворювань минуло вже понад 30 років. Але тоді йшлося про застосування індивідуальної субстанції, без жодних допоміжних речовин, що певною мірою обмежувало лікувальну дію ВДК. Таким чином, як актуальне завдання слід розглядати створення нових SiO_2-вмісних препаратів, які б містили додаткові інгредієнти, з метою покращення лікувальних властивостей ВДК. Наприклад, поєднанням гідрофільного ВДК і гідрофобного аеросилу, модифікованого диметилсилільними групами, можна розширити коло патогенних речовин, що адсорбуються з ранового вмісту, а змінюючи співвідношення між ними можна регулювати гідрофільність композиції, що дозволило б застосовувати її протягом усіх фаз ранового процесу. Ще одне рішення – це поєднання ВДК з речовинами, що надають репаративних властивостей, зокрема з похідними гіалуронової кислоти (ГК) і сполуками цинку.

В умовах воєнного стану існує потреба у засобах екстреної допомоги при пораненнях, серед яких кровоспинні засоби посідають провідне місце. Як відомо, ВДК розглядається як ефективний місцевий гемостатик, в механізмі дії якого вирішальну роль відіграють розмір питомої поверхні і щільність укриття її гідроксильними групами, які значно більші, ніж у загальновідомого гемостатика каоліну, який діє за схожим механізмом. Ми припускаємо, що поєднанням ВДК і натрій альгінату можна отримати новий гемостатичний засіб, який відрізнявся би ефективністю, відносною дешевизною і доступністю.

Враховуючи вищенаведене, актуальним завданням слід вважати створення нових комплексних кремнеземвмісних лікарських засобів для місцевого застосування. Склад, способи виготовлення і методи контролю якості нових композицій потребують відповідного фізико-хімічного обґрунтування. Зокрема, необхідно провести детальне вивчення взаємодії між інгредієнтами в системі «ГК – Zn(II) – ВДК», стан міжфазної води в системах, утворених гідрофільним і гідрофобним кремнеземами, а також взаємодію між ВДК і натрій альгінатом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно з тематичними планами науково-дослідних робіт Інституту

хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України: «Процеси самоорганізації і нанорозмірні ефекти в синтезі нанопоруватих адсорбентів, функціоналізації їх поверхні та створенні матеріалів біомедичного призначення» (№ держ. реєстрації 0115U004529); «Розробка композитних систем лікувальної дії на основі нанокремнеземів та лікарських рослин» (№ держ. реєстрації 0116U006293); «Супрамолекулярна організація наноструктурованих систем як основа створення нових типів нанопоруватих адсорбентів, матеріалів біомедичного призначення та функціоналізованих матеріалів» (№ держ. реєстрації 0119U100837).

Мета дослідження: вивчити фізико-хімічну взаємодію компонентів у системах, що містять 1) ВДК, ГК і сполуку Zn(II); 2) ВДК, аеросил, модифікований диметилсилільними групами, і катіонну поверхнево-активну речовину (КПАР); 3) ВДК і натрій альгінат, і на основі отриманих даних визначити оптимальний склад та опрацювати технологію виготовлення нових лікарських засобів для місцевого застосування, що мають ранозагоювальні та кровоспинні властивості.

Задачі дослідження:

1) встановити закономірності адсорбції іонів Zn^{2+} на матеріалах кремнеземної та алюмосилікатної природи порівняно з адсорбцією іонів Cu^{2+};

2) провести квантово-хімічне моделювання будови адсорбційних комплексів, що утворюються за участю гідратованого цинк сульфату на кремнеземній і алюмокремнеземній поверхнях;

3) дослідити особливості взаємодії іонів Zn^{2+} з компонентами склоподібного тіла (СТ) ока, модельним білком (БСА) і натрій гіалуронатом;

4) вивчити зв’язування води гідрофільним і гідрофобним кремнеземами, а також у композитних системах на їхній основі; оцінити вплив КПАР (декаметоксину) на параметри зв’язування води;

5) опрацювати технологію виробництва і методи контролю якості ранозагоювальної композиції на основі ВДК, аеросилу, модифікованого диметилсилільними групами, і декаметоксину;

6) розробити технологію виготовлення кровоспинної порошкової композиції на основі ВДК і натрій альгінату та оцінити її ефективність в дослідах *in vivo*.

Об’єкт дослідження:

Фізико-хімічна взаємодія компонентів у складі комплексних ЛЗ на основі ВДК.

Предмет дослідження:

Взаємозв’язок між структурними, адсорбційними, комплексоутворюючими властивостями, здатністю структурувати воду і біомедичними характеристиками композитів.

Методи дослідження: Адсорбція з розчину (метод побудови ізотерми), низькотемпературна адсорбція–десорбція аргону (азоту), метод спектрофотометричного титрування, динамічне розсіювання світла (ДРС), термогравіметрічний/диференційний термічний аналіз (ТГА/ДТА), оптична мікроскопія, інфрачервона (ІЧ) та ^{1}H ЯМР-спектроскопія, квантово-хімічне моделювання, фармако-технологічні випробування, мікробіологічні дослідження, оцінка гемостатичної дії на моделі паренхіматозної кровотечі з печінки щура.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на прикладі двох близьких за електронною будовою елементів – цинку і міді – встановлено закономірності їхньої адсорбції на кремнеземних і алюмосилікатних поверхнях, які виявились дуже близькими. Зокрема доведено, що вирішальним чинником, що впливає на адсорбцію іонів Zn^{2+} і Cu^{2+}, є електростатичний заряд поверхні. Адсорбційна активність щодо обох катіонів спадає в ряду: цеоліт NaX > цеоліт NaA-ТК-1173 > смектит > амінопропілаеросил > KG-60 > KG-40 > Syloid® 244 FP > поліметилсилоксан > аеросил А-300 > каолін > ентеросгель > алюміній оксид (не сорбує), який в цілому відображає перехід структури від мікро- до мезо-, макро- і непористої та зменшення катіонообмінних властивостей матеріалу.

Вперше виконано квантово-хімічне моделювання адсорбційних комплексів цинк сульфату на кремнеземних і алюмосилікатних поверхнях. Показано, що адсорбція катіонів Zn^{2+} на поверхні кремнезему ймовірно відбувається з утворенням зовнішньосферних комплексів, а на поверхні алюмосилікатів, навпаки – з утворенням внутрішньосферних комплексів за участю груп ≡Al–OH, які входять до першої гідратної оболонки катіона.

Вперше для вивчення взаємодії іонів Zn^{2+} з макромолекулярними компонентами СТ – білком і гіалуронаном – було застосовано методи спектрофотометричного титрування і ДРС. На підставі отриманих результатів зроблено припущення, що іони Zn^{2+} переважно зв’язуються з білковим компонентом СТ, а не з гіалуронаном.

Методом ^{1}H ЯМР спектроскопії виявлено неочікуваний ефект: енергія зв’язування води у композитних системах гідрофобним кремнеземом є вищою порівняно з гідрофільним кремнеземом. Присутність КПАР ще більше посилює цей парадокс.

Опрацьовано аптечний спосіб виготовлення гелю для лікування ран, що містить суспензію ВДК і натрій гіалуронат (на цю розробку отримано патент України на корисну модель). Під час виготовлення порошкових композицій, що містять різні за щільністю компоненти, з метою одержання однорідного продукту запропоновано методом механохімії синтезувати напівфабрикат з проміжним значенням насипної густини, а для контролю проводити моніторинг цього показника в різних шарах порошкової маси.

Практичне значення одержаних результатів. Підсумком виконаних досліджень було опрацювання методів виготовлення нових кремнеземвмісних лікарських засобів для місцевого застосування, серед яких гель, призначений для лікування трофічних виразок, а також гідрофільно-гідрофобна композиція для лікування ран та гемостатична композиція у вигляді порошку. Дані композиції частково використовувались у медичній практиці й одержали схвальні відгуки.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела ґрунтовний аналітичний огляд літератури за темою дисертації, дослідила адсорбцію Zn(II), Cu(II) і білків на матеріалах кремнеземної і алюмосилікатної природи, брала безпосередню участь в опрацюванні технології виготовлення кровоспинної композиції включно із розробкою методів контролю якості, узагальнила отримані різними методами результати і підготувала рукопис дисертації. Визначення питомої поверхні матеріалів методом низькотемпературної адсорбції аргону

(метод БЕТ) проводилось за допомогою к.х.н. Борисенка М.В., а встановлення параметрів пористості цих матеріалів методом низькотемпературної адсорбції-десорбції азоту – за сприяння к.х.н. Ющенко Т.І. Дослідження розмірних характеристик агрегатів у розчині методом динамічного розсіювання світла проводились при участі к.х.н. Чуніхіна О.Ю. Вивчення структури порошкоподібних препаратів методом оптичної мікроскопії виконувалось за участю д.х.н. Крупської Т.В. ІЧ-спектроскопічні дослідження проведено спільно з к.х.н. Пахловим Є.М. Дослідження методом ^{1}H ЯМР-спектроскопії і обговорення отриманих даних проводились при безпосередній участі чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. Турова В.В. Мікробіологічні дослідження виконані к.б.н. Виноградовою К.Г. Квантово-хімічне моделювання взаємодії іонів Zn^{2+} з кремнеземною і алюмосилікатною поверхнями виконано за участю к.х.н. Кравченка А.А. Експерименти на тваринах проведені за допомогою к.м.н. Чепляки О.М. Постановку задач досліджень, обговорення та узагальнення результатів, формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником – д.фарм.н., проф. Геращенком І.І. У обговоренні результатів дисертації брали участь чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. Туров В.В., к.х.н. Чуніхін О.Ю., к.х.н. Борисенко М.В., д.х.н. Крупська Т.В.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи були представлені на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях: Всеукраїнській конференції з міжнародною участю ”Хімія, фізика та технологія поверхні”, 13–15 травня, 2015 р., м. Київ; International Conference “NANO-2019: Limits of Nanoscience and Nanotechnologies”, 27–30 September, 2019, Chisinau, Moldova; ІІ Міжнародній (XII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених ”Хімічні проблеми сьогодення”, 19–21 березня, 2019 р., м. Вінниця; ІІІ Міжнародній (XIII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених ”Хімічні проблеми сьогодення”, 25–27 березня, 2020 р., м. Вінниця; Ukrainian conference with international participation "Chemistry, physics and technology of surface", 21−22 October, 2020, Kyiv; V Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи», 15.04.2021 р., м. Житомир; Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface” devoted to the 35th anniversary of the founding of the Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine, 26–27 May 2021, Kyiv; XIX Науковій конференції студентів і молодих учених «Перший крок в науку – 2022», 7–9 квітня 2022 р., м. Вінниця; Ukrainian Conference with International Participation “Chemistry, physics and technology of surface”, 21–22 October 2022, Kyiv.

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано шість статей у наукових фахових виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах (Scopus, Web of Science), отримано патент України на корисну модель, свідоцтво про реєстрацію авторського права, а також опубліковано тези десяти доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків та списку використаних джерел (197 найменувань).

Матеріали дисертації викладено на 163 сторінках (разом з додатками) друкованого тексту та ілюстровано 11 таблицями і 60 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми роботи, сформульовано її мету та задачі, показано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** представлено огляд літератури за темою дисертації. В цьому розділі розглянуто структурно-адсорбційні властивості кремній- і алюмінійвмісних матеріалів як сорбентів медичного призначення. Окрему увагу приділено фізико-хімічним та фармакологічним властивостям гідрогелів на основі гіалуронової та альгінової кислот, а також обґрунтовано здатність сполук Zn(II) до адсорбції та комплексоутворення у водних розчинах. Крім того, описано проблему поєднання гідрофільних і гідрофобних компонентів в одній лікарській формі. Аналіз літературних даних дозволив визначити основні напрямки та завдання дисертаційної роботи.

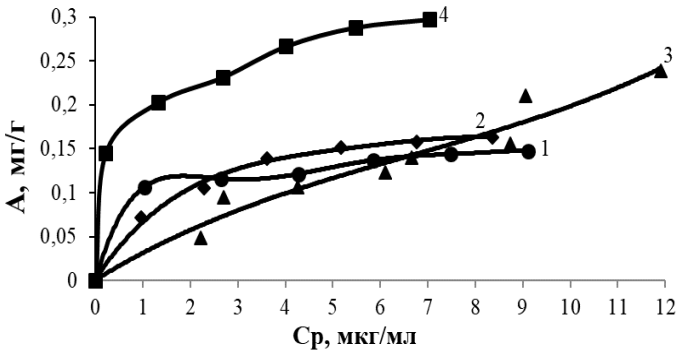
У **другому розділі** наведено дані про об’єкти дослідження, якими є кремнеземні та алюмосилікатні матеріали: пірогенні оксиди кремнію (Е 551) та алюмінію, аеросил, модифікований диметилсилільними групами (Aerosil® R972 Pharma), ентеросгель, поліметилсилоксан, каолін, Syloid® 244 FP, силікагелі KG-40 і KG-60, амінопропілаеросил, діоктаедричний смектит, синтетичні цеоліти NaX і NaA-ТК-1173; високомолекулярні природні сполуки природного походження: препарат «Скловидне тіло» в ампулах по 2 мл, очищений натрій гіалуронат з середньою молекулярною масою $1{,}55\cdot10^6$ Да, бичачий сироватковий альбумін, харчова желатина та натрій альгінат (Е 401); низькомолекулярні неорганічні та органічні речовини: $ZnSO_4\cdot7H_2O$ й $CuSO_4\cdot5H_2O$ хімічно чисті, бензалконію хлорид, декаметоксин; органічні розчинники: 96 % спирт етиловий (C_2H_5OH), тетрахлорметан (CCl_4), дейтерохлороформ ($CDCl_3$); тварини: білі лабораторні щурі.

Для характеризації кремнеземних та алюмосилікатних матеріалів, а також встановлення закономірностей адсорбції іонів Zn^{2+} та Cu^{2+} на їхній поверхні, було використано метод побудови ізотерми адсорбції та низькотемпературну адсорбцію–десорбцію аргону/азоту. Для вивчення механізму взаємодії іонів Zn^{2+}, адсорбованого з водного розчину поверхнею кремнезему та алюмосилікатних матеріалів, застосовано метод квантово-хімічного моделювання. Методами спектрофотометричного титрування й ДРС досліджували взаємодію іонів Zn^{2+} з компонентами СТ, а також з модельним білком (БСА) і натрій гіалуронатом. Для обґрунтування складу гідрофільно-гідрофобної порошкової композиції, яка містить ВДК, поліметилсилоксан та КПАР декаметоксин, методом низькотемпературної ^{1}H ЯМР спектрометрії вивчено стан води на її міжфазних границях. Для вивчення можливості використання термічної стерилізації для композиції Pathelen®, що містить гідрофільний аеросил А-300, аеросил, модифікований диметилсилільними групами Aerosil® R972 Pharma і КПАР бензалконію хлорид проведено термічний аналіз вихідних речовин, напівпродукту «аеросил R972/БХ» і кінцевого продукту методами термогравіметрії (ТГ),

диференційного термічного аналізу (ДТА) і диференційної термогравіметрії (ДТГ). Методом ІЧ-спектроскопії досліджено структурні перетворення та виключено утворення сторонніх сполук у складі композиції Pathelen® та гемостатичної композиції, що містить ВДК та натрій альгінат. Структуру гемостатичної композиції досліджували методом оптичної мікроскопії. Мікробіологічну чистоту композицій вивчали методом прямого посіву на поживні середовища згідно з фармакопейними методиками. Фармако-технологічні дослідження включали визначення насипної густини вихідних речовин, напівпродуктів та готових порошкових композицій та випробування на однорідність маси в одиниці дозованого препарату. Дослідження ефективності гемостатичної композиції проводили на моделі паренхіматозної кровотечі у експериментах *in vivo.*

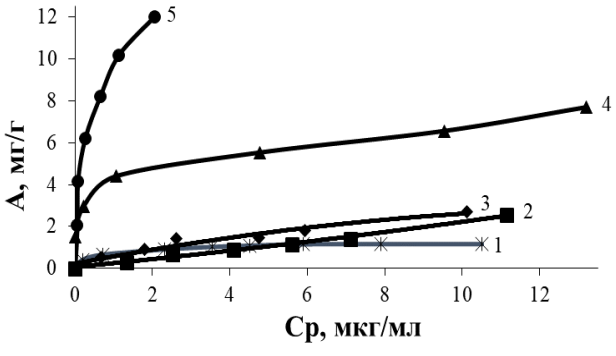
Третій розділ присвячено вивченню взаємодії Zn(II) з поверхнею кремнеземних і алюмосилікатних матеріалів. Визначали питому поверхню деяких адсорбентів методом низькотемпературної десорбції аргону по БЕТ, вивчали адсорбцію йонів Zn^{2+} у порівнянні з йонами Cu^{2+}, а також досліджували механізм взаємодії Zn(II), адсорбованого з водного розчину, з поверхнею методом квантово-хімічного моделювання.

Встановлено, що ізотерми адсорбції Zn(II) на досліджуваних матеріалах за формою наближаються до ленгмюрівського типу (рис. 1). За величиною максимальної адсорбції матеріали можна умовно поділити на три групи: 1) такі, що мають A_{max} в діапазоні від 0,15 до 0,3 мг/г (ентеросгель, каолін, нанокремнезем А-300 і поліметилсилоксан); 2) для яких A_{max} становить від 1,2 до 12,0 мг/г (Syloid® 244 FP, KG-60, KG-40, амінопропілаеросил, смектит); 3) сорбенти зі значенням A_{max} понад 30 мг/г (цеоліти). З метою підвищення точності при низьких значеннях адсорбції (0,15–0,25 мг/г) вимірювання проводили щонайменше тричі для кожної точки ізотерми з подальшим усередненням результатів. Як виявилось, отримані значення адсорбції наближаються, а іноді перевищують похибку вимірювань. Тому для цієї групи отримані дані потребують обережної інтерпретації, хоча загалом вони відображають картину адсорбції навіть за дуже низьких концентрацій.



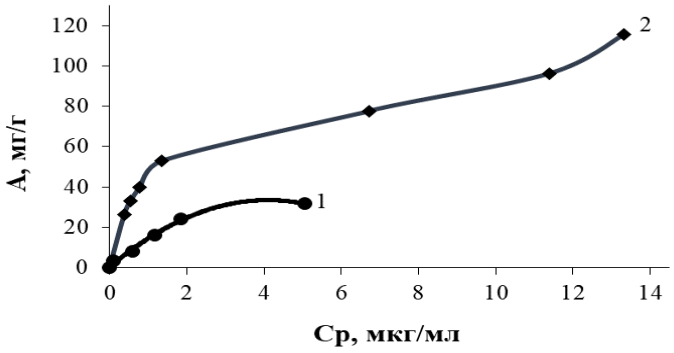
а

1 – ентеросгель; 2 – каолін;
3 – пірогенний SiO_2 (А-300);
4 – поліметилсилоксан



б

1 – Syloid® 244 FP; 2 – силікагель KG-40;
3 – силікагель KG-60;
4 – амінопропілаеросил; 5 – смектит



в

1 – цеоліт NaA-ТК-1173; 2 – цеоліт NaX

Рис. 1. Ізотерми адсорбції Zn(II) з нейтрального водного розчину на матеріалах кремнеземної і алюмосилікатної природи: а) A_{max} = 0,15–0,3 мг/г; б) A_{max} = 1,2–12,0 мг/г; в) A_{max} понад 30,0 мг/г.

Результати дослідження структурно-адсорбційних властивостей кремнеземних і алюмосилікатних матеріалів разом з даними літератури наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика адсорбентів, які розташовано у порядку збільшення величини максимальної адсорбції, отриманої в експериментах

Матеріал	Загально-прийнята характеристика	Середній радіус пор, нм	Сумарний об'єм пор, $см^3/г$	Питома поверхня, $м^2/г$	A_{max} (Zn^{2+}), мг/г
Al_2O_3 пірогенний	непористий (текстурно пористий)	-	-	72 *)	не сорбує
Ентеросгель	макропористий	>100	…	…	0,15
Каолін	непористий	20,8	0,121	11,6 **)	0,16
SiO_2 пірогенний, (А-300)	непористий (текстурно пористий)	-	-	302 *)	0,24
Поліметил-силоксан	макропористий	100 **)	…	448 *) 494 **)	0,30
Syloid® 244 FP	мезопористий	8,8	1,533	338 *) 354 **)	1,2

Продовження таблиці 1

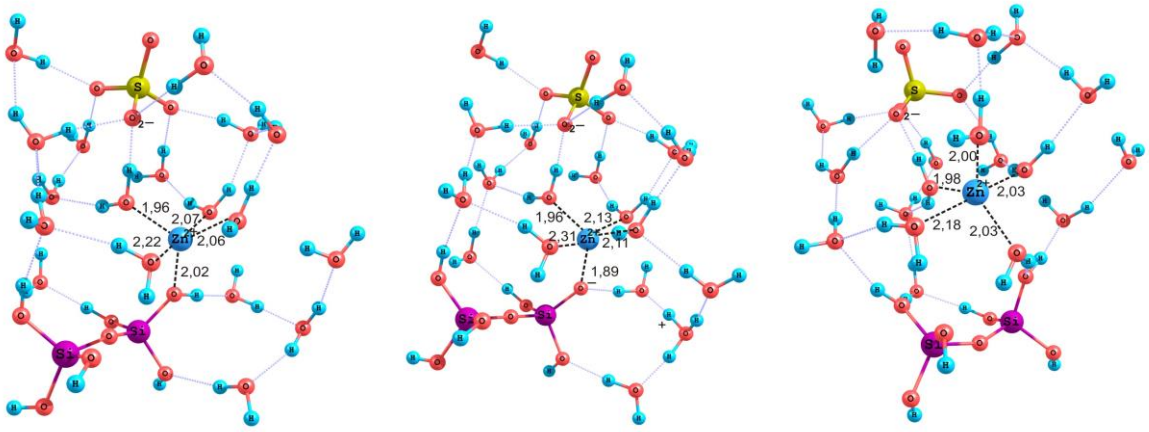
Силікагель KG-40	мезопористий	1,53 **)	0,591 **)	908 *) 774 **)	1,4
Силікагель KG-60	мезопористий	3,5 **)	0,807 **)	387 *) 461 **)	2,7
Амінопро-пілаеросил	непористий	-	-	168 *)	7,7
Смектит	шаруватий	4,1	0,153	74 *) 75,7 **)	12,0
Цеоліт NaA-ТК-1173	мікропористий	26,4	0,197	295 *)	30
Цеоліт NaX	мікропористий	1,0	0,329	11,5 *) 7,7 **)	120

*) власні дані, отримані методом теплової десорбції аргону; **) літературні дані

Аналіз результатів свідчить, що вирішальним чинником, що впливає на адсорбцію іонів Zn^{2+}, є електростатичний заряд поверхні. Пірогенний Al_2O_3, на відміну від усіх інших досліджуваних матеріалів, має в нейтральному середовищі позитивно заряджену поверхню, тому він не адсорбує іони Zn^{2+}. Другими за важливістю є структурно-хімічні чинники: пористість, розмір доступної поверхні, можливість іонного обміну. Загалом адсорбційна активність щодо Zn(II) кремній- та алюмінійвмісних матеріалів спадає в ряду: цеоліт NaX > цеоліт NaA-ТК-1173 > смектит > амінопропілаеросил > KG-60 > KG-40 > Syloid® 244 FP > поліметилсилоксан > аеросил А-300 > каолін > ентеросгель, який в цілому відображає перехід структури від мікро- до мезо-, макро- і непористої та зменшення катіонообмінних властивостей матеріалу.

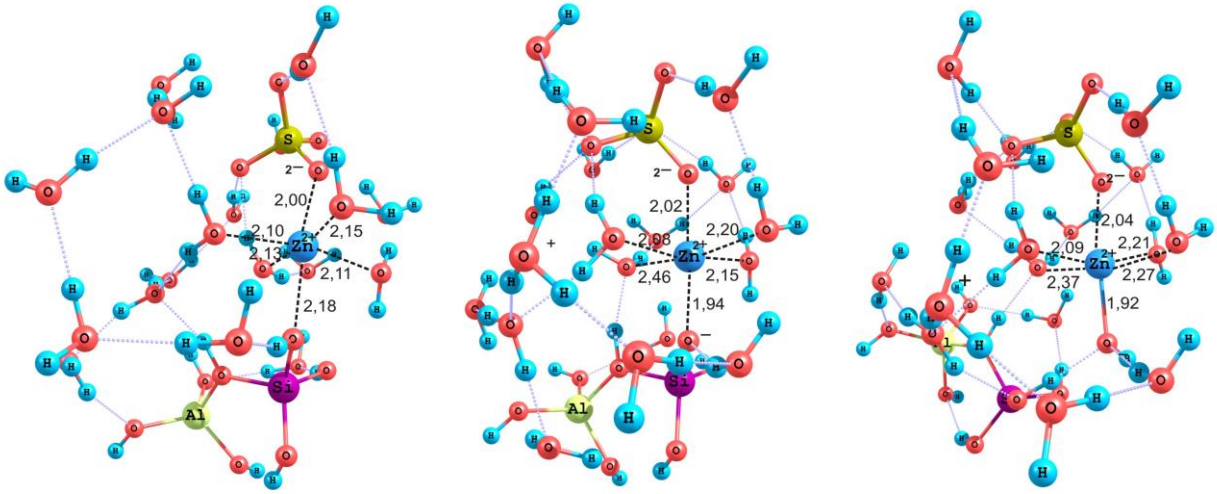
Результати аналогічних досліджень адсорбційної здатності вказаних матеріалів щодо іонів Cu^{2+} як елементу із рівною електронною валентністю підтвердили усі описані закономірності адсорбції, виявлені для іонів Zn^{2+}.

Для моделювання взаємодії іонної пари $Zn^{2+}SO_4^{2-}$ з гідроксильною групою кремнезему було використано дисилікатну кислоту $Si_2O_7H_6$, а з силанольною групою алюмосилікату – молекулу $(OH)_3Al–O(H)–Si(OH)_3$. В обох випадках іонна пара $Zn^{2+}SO_4^{2-}$ була гідратована вісімнадцятьма молекулами води (рис. 2, 3).



а б в

Рис. 2. Структура комплексу, що містить молекулу $Si_2O_7H_6$ та гідратовану іонну пару $Zn^{2+}SO_4^{2-}$. До першої гідратної оболонки катіона Zn^{2+} входить (а) силанольна група; (б) депротонована силанольна група; (в) не входить силанольна група. Відстані між атомами наведені в Å.



а б в

Рис. 3. Структура комплексу, що містить молекулу $(OH)_3Al–O(H)–Si(OH)_3$ та гідратовану іонну пару $Zn^{2+}SO_4^{2-}$. До першої гідратної оболонки катіона Zn^{2+} входить (а) силанольна група; (б) депротонована силанольна група; (в) не входить силанольна група. Відстані між атомами наведені в Å.

Виходячи з розрахованих величин структурних та енергетичних параметрів, можна стверджувати, що адсорбція катіонів Zn^{2+} на поверхні кремнезему ймовірно відбувається з утворенням зовнішньосферних комплексів, а силанольні групи поверхні взаємодіють з катіоном Zn^{2+} через молекули води. Силанольні групи поверхні здатні заміщати молекули води в першій гідратній оболонці катіона. Аніони SO_4^{2-} відділені від катіонів Zn^{2+} молекулами води.

При взаємодії гідратованої іонної пари $Zn^{2+}SO_4^{2-}$ з поверхнею алюмосилікатів адсорбція катіонів, найбільш ймовірно, відбувається з утворенням

внутрішньосферних комплексів за участю груп ≡Al–OH, які входять до першої гідратної оболонки катіона. Атоми оксигену аніонів SO_4^{2-} входять до першої гідратної оболонки катіонів, що адсорбуються, і можуть призводити до зменшення товщини подвійного електричного шару.

Позначення ≡Al–OH вжито умовно, адже можуть бути різні варіанти поверхневих гідроксильних груп на алюміній оксиді.

У **четвертому розділі** представлено результати вивчення взаємодії Zn(II) з макромолекулярними компонентами склоподібного тіла (СТ) – білком та гіалуронаном.

До СТ (1:5) додавали зростаючі кількості розчину цинк сульфату і реєстрували УФ-спектр. За даними спектрофотометричного титрування вивчали параметри рівноваги в системі СТ + n Zn^{2+} ↔ СТ · $(Zn^{2+})_n$, використовуючи значення оптичної густини (D) за довжини хвилі 260 нм. Ступінь зв'язування іонів Zn^{2+} (ν) обчислювали як відношення $(D_x–D_0)/(D_{max}–D_0)$, де D_0 , D_x і D_{max} – початкове, проміжне і кінцеве значення оптичної густини, відповідно. Після цього будували залежність ступеня зв'язування від концентрації іонів Zn^{2+} в розчині (рис. 4, крива 1).

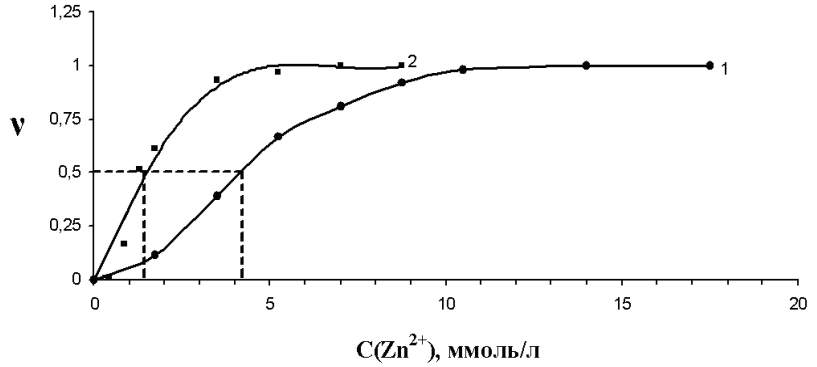


Рис. 4. Залежність ступеня зв'язування іонів Zn^{2+} від їхньої концентрації в розчинах «цинк сульфат – СТ» (крива 1) і «цинк сульфат – БСА» (крива 2).

Аналітичний вираз цієї залежності має вигляд:

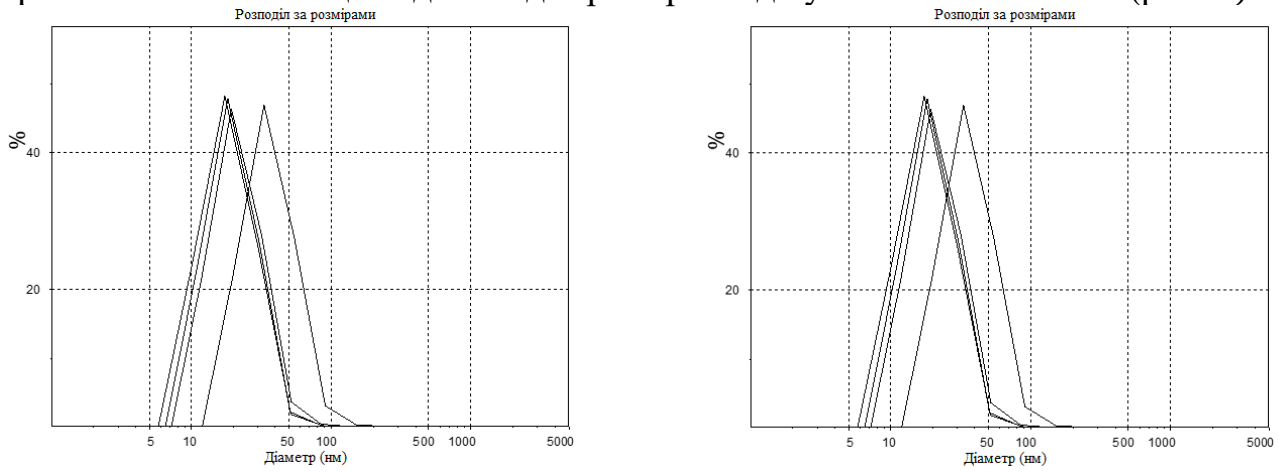
$$\nu = \frac{[Zn^{2+}]}{K + [Zn^{2+}]} \ .$$

Залежності подібного типу відповідають процесу насичення, різновидом якого є адсорбція на поверхні, що описується ізотермою адсорбції з виходом на плато. З графіка можна приблизно визначити константу рівноваги (K) як концентрацію іонів Zn^{2+}, за якої ступінь зв'язування дорівнює 0,5; вона становить ~4 ммоль/л.

Аналогічним способом проводити титрування БСА, оптичні густини сканували в діапазоні довжин хвиль 230–350 нм. Для дослідження рівноваги в системі БСА + nZn^{2+} ↔ БСА · $(Zn^{2+})_n$ використовували зведені значення оптичних густин за λ_{max} = 277 нм, що відповідає піку поглинання білка. Залежність частки зв'язаних іонів Zn^{2+} від їхньої концентрації в розчині наведено на рис. 4, крива 2. З графіка приблизно визначали константу рівноваги (константу нестійкості

комплексу БСА · $(Zn^{2+})_n$). У даному випадку K = ~ 1,3 ммоль/л. Отже, порівнюючи константи рівноваги, можна припустити, що іони Zn^{2+} переважно зв'язуються з білковим компонентом СТ.

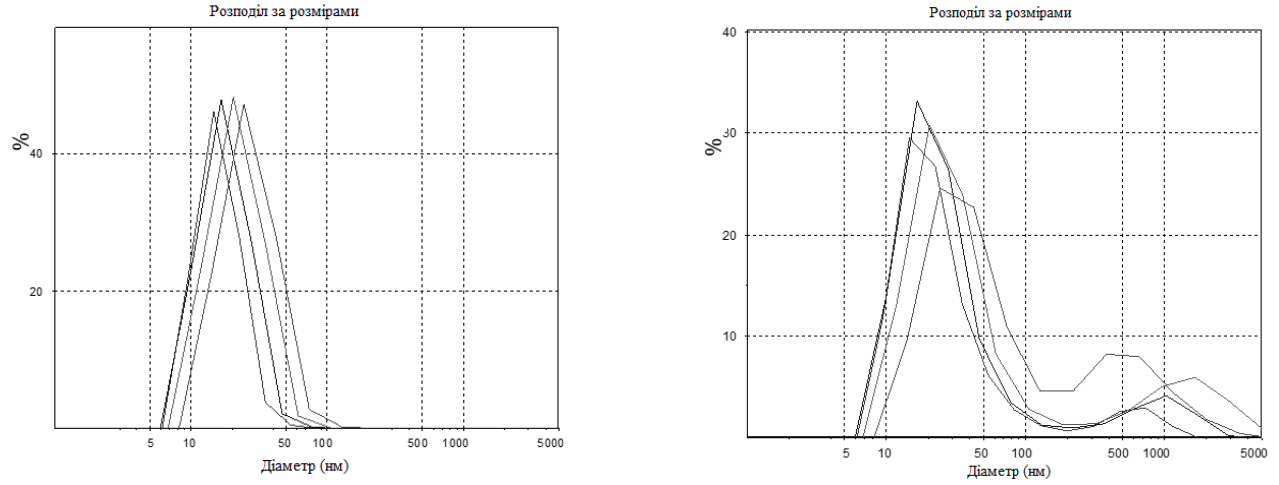
Взаємодію СТ і БСА з іонами Zn^{2+} підтверджено методом ДРС. Після додавання до СТ (1:5) розчину цинк сульфату з'являється фракція малих частинок із середнім діаметром 20,7 нм, що можна пояснити ущільненням макромолекулярних агрегатів внаслідок координації з іонами Zn^{2+}. Одночасно в розчині спостерігаються великі агрегати з середнім діаметром 948 нм, кількість яких порівняно незначна – це видно на діаграмі розподілу часток за об'ємом (рис. 5).



а б

Рис. 5. Розподіл частинок СТ (1:5) за кількістю (а) і за об'ємом (б) після додавання 0,5 мл 1 % розчину цинк сульфату.

Для розчину БСА ДРС-спектр зняти важко, тобто в ньому практично відсутні агрегати, що розсіюють світло. Проте, після додавання розчину цинк сульфату спостерігається чіткий спектр: розподіл частинок за кількістю представлений мономодальною функцією, середній діаметр частинок – імовірно комплексів білка з іонами Zn^{2+} – становить 19 нм; окрім того, у незначній кількості з'являються великі агрегати з середнім діаметром 955 нм (рис.6).



а б

Рис. 6. Розподіл частинок в 0,05 % розчині БСА за кількістю (а) і за об'ємом (б) після додавання 0,5 мл 0,5 % розчину цинк сульфату.

Взаємодію гіалуронової кислоти у вигляді її натрієвої солі з іонами Zn^{2+} методами УФ-спектрофотометрії та ДРС встановити не вдалось – вигляд спектра і оптична густина розчину натрій гіалуронату після додавання розчину цинк сульфату практично не змінюються.

Узагальнюючи результати четвертого розділу, з великою імовірністю можна стверджувати, що в системі «СТ – Zn(II)» іони Zn^{2+} переважно зв’язуються з білковим компонентом СТ, а не з гіалуронаном.

У **п’ятому розділі** представлено результати вивчення параметрів зв'язування води в модельній системі, що містить гідрофобний поліметилсилоксан (ПМС), кремнезем марки А-300 та поверхнево активну речовину декаметоксин (ДМТ), а також впливу на них хлороформу як гідрофобного середовища методом ^{1}Н ЯМР спектроскопії.

Композити ПМС/SiO_2/ДМТ (30/68/2) та ПМС/ДМТ (30/2) готували шляхом ретельного розтирання компонентів у ступці до формування однорідної порошкової суміші. Зволоження зразків проводили додаванням рівної кількості дистильованої води (1000 мг/г), достатньої для заповнення більшості міжчасткових зазорів, після чого зразки повторно перетирали у ступці. При цьому відбувалося гідроущільнення і підвищення насипної густини до 200–300 г/л. Передбачалося утворення мікрогетерогенних ділянок зразків з переважанням гідрофобних або гідрофільних компонентів під впливом механічного навантаження.

Зняті за різних температур спектри ^{1}Н ЯМР води у вивчених системах на повітрі наведено на рис. 7.

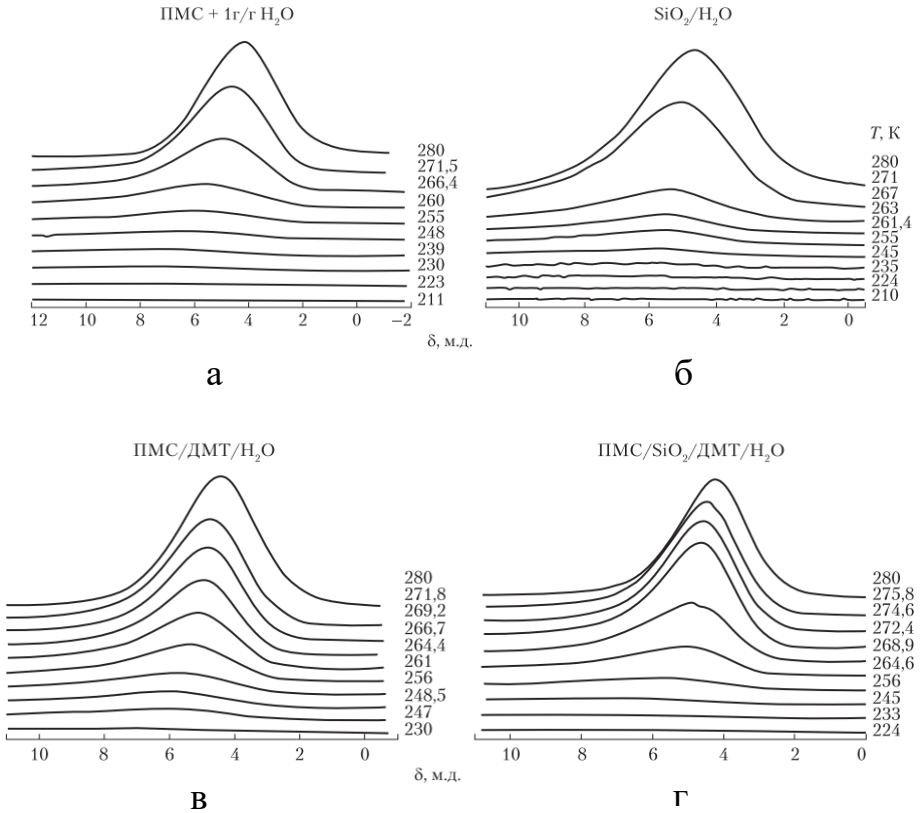
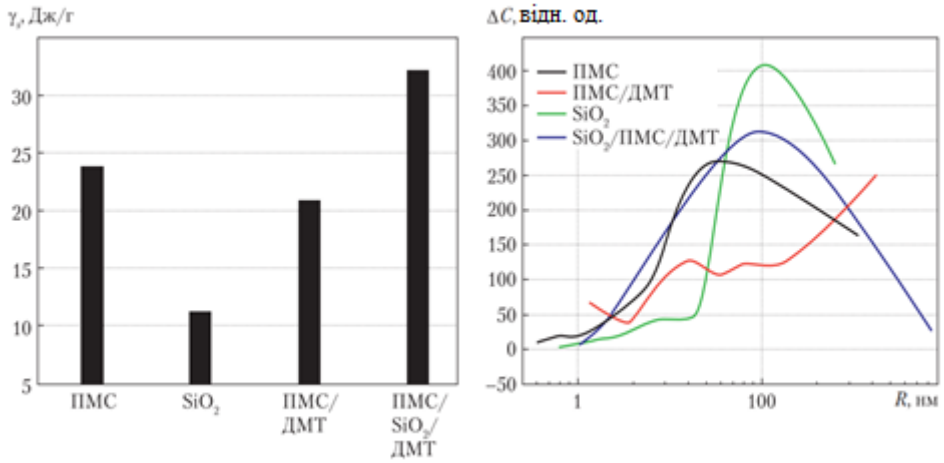


Рис. 7. Зняті за різних температур спектри ^{1}Н ЯМР води в гідратованих порошках ПМС (а), кремнезему SiO_2 (б) та композитних системах на їхній основі (в, г) у середовищі повітря.

Зі зниженням температури інтенсивність сигналу води зменшується через часткове замерзання води в міжчасткових зазорах. Знаючи загальну кількість води у зразках (1000 мг/г), за інтегральним значенням інтенсивності сигналу води можна для кожної температури (*IT*) визначити концентрацію води, що не замерзає (C_{uw} = (IT/I280) · 1000) і побудувати залежності $C_{uw}(T)$.

На рис. 8 наведено діаграму зміни міжфазної енергії води залежно від варіювання складу композитної системи (а) та розподілу по радіусах кластерів води, локалізованої у міжчасткових зазорах (б).



а б

Рис. 8. Діаграма зміни міжфазної енергії води залежно від складу композитної системи (а) та розподілу по радіусах кластерів адсорбованої води (б) у середовищі повітря.

Згідно наведених даних, сумарна енергія зв'язування води в гідратованому порошку гідрофобного ПМС більш ніж удвічі перевищує енергію зв'язування води в гідрофільному кремнеземі (рис. 8, а). Оскільки питома поверхня ПМС може досягати 500 м^2/г, це свідчить, що ключову роль у зв'язуванні води відіграють не гідрофобні властивості поверхні, а морфологія міжчасткового простору (рис. 8, б). У ПМС максимум на кривій розподілу по радіусах заповнених водою пор (міжчасткових зазорів) становить R = 4 нм (рис. 8, б), що значно менше, ніж у кремнеземі (R = 10 нм), що зумовлює вищу міжфазну енергію.

Додавання 2 мас. % ДМТ суттєво змінює морфологію міжчасткового простору. На кривій розподілу $\Delta C(R)$ з'являється кілька максимумів, як в області малих, так і великих значень R. Ймовірно, у присутності поверхнево активних речовин під впливом механічного навантаження відбувається укрупнення агрегатів частинок ПМС та формування порожнин, радіус яких перевищує 12 нм. Це супроводжується зниженням міжфазної енергії води (рис. 8, а).

У системі ПМС/SiO_2/ДМТ міжфазна енергія стрімко зростає до значень, вищих, ніж для гідрофільної та гідрофобної компонент (рис. 8, а). Це може бути пов'язано з формуванням під впливом механічного навантаження компактних гідрофобних та гідрофільних агрегатів, у міжчастковому просторі яких перебуває значна кількість води. Решта води заповнює проміжки між цими агрегатами, при

цьому розподіл по радіусах заповнених водою порожнин має один широкий максимум при R = 10 нм (рис. 8, б).

Незважаючи на високу гідратованість вивчених систем, рідке гідрофобне середовище хлороформу значно впливає на будову кластерів міжфазної води (рис. 9). У спектрах з'являються кілька сигналів води, що не замерзає, які відрізняються за значенням хімічного зсуву (δ_H). Сигнал 1 (δ_H = 1 м.д.) може бути віднесений до кластерів води, що не беруть участі у формуванні водневих зв'язків (слабоасоційована вода), сигнал 2 (δ_H = 3,5–4,0 м.д.).) – до кластерів води з частково зруйнованою сіткою водневих зв'язків, а сигнал 3 (δ_H = 5 м.д.) – до кластерів сильноасоційованої води, близької за структурою до рідкої води.

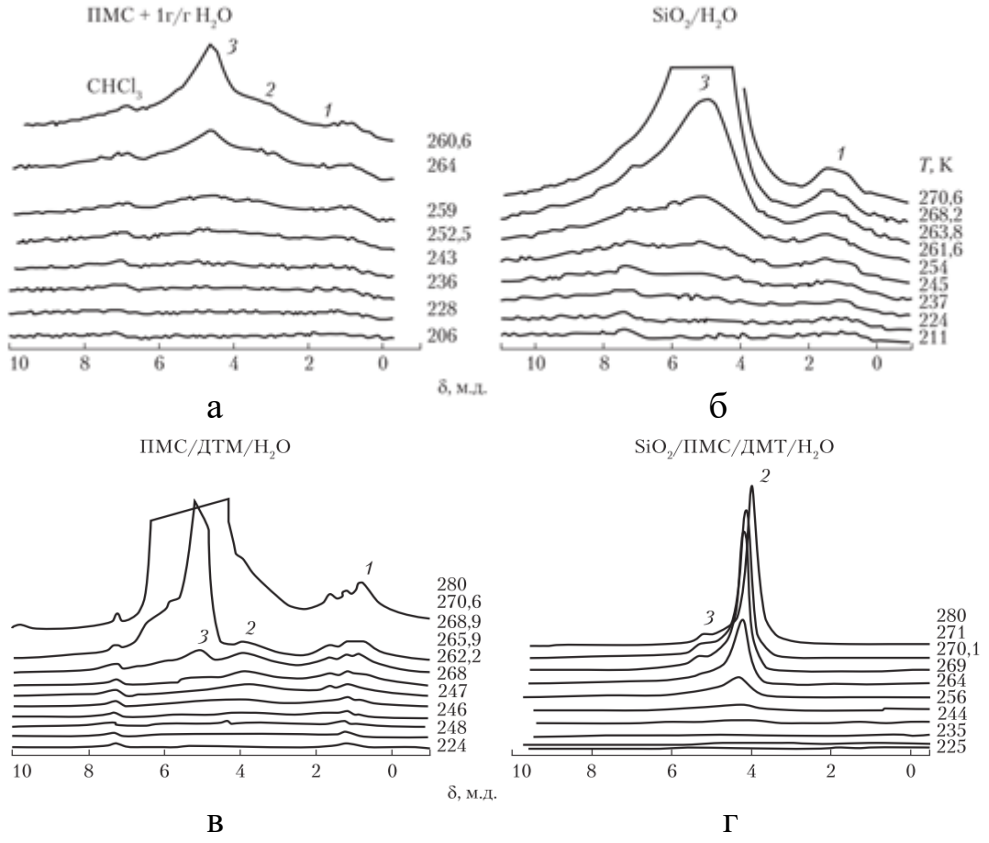
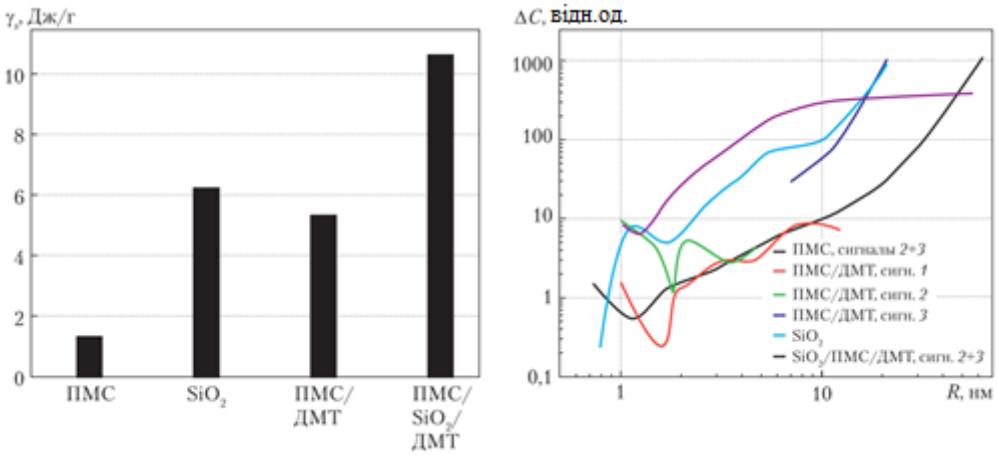


Рис. 9. Зняті за різних температур спектри ^{1}H ЯМР води в гідратованих порошках ПМС, кремнезему та композитних системах на їхній основі в середовищі $CDCl_3$.

Порівняно із зразками в повітряному середовищі область сильних змін інтенсивності сигналів зміщена у бік високих температур (поблизу T = 273 К). Отже, під впливом хлороформу відбувається часткове витіснення води з міжчасткового простору. Найбільш наочно цей ефект видно із зіставлення величин міжфазної енергії в повітряному та органічному середовищах (рис. 8 і рис. 10).

Максимальний ефект спостерігається для гідратованого ПМС – величина міжфазної енергії зменшується від 23 до 1,3 Дж/г. Для інших систем, зокрема і гідрофільного кремнезему, серед $CDCl_3$ величина міжфазной енергії (γ_S) зменшується в 2–3 рази.



а б

Рис. 10. Діаграма зміни міжфазної енергії води залежно від складу композитної системи (а) та розподілу по радіусах кластерів адсорбованої води (б) у середовищі $CDCl_3$.

Зменшення зв'язування води в слабополярному органічному розчиннику проявляється у значному збільшенні середнього розміру кластерів незамерзаючої води (рис. 10, б). Основна частина води заповнює міжчасткові зазори з радіусом $R > 10$ нм, тоді як вужчі пори заповнюються хлороформом. Показано, що при заповненні міжчасткових зазорів ПМС способом гідроущільнення міжфазна енергія води в гідрофобному ПМС при однаковій гідратованості вдвічі вища, ніж у гідрофільному кремнеземі, через менші розміри міжчасткових зазорів у ПМС.

У композитній системі, що містить гідрофобну та гідрофільну компоненти (ПМС і SiO_2) та добавку поверхнево активної речовини (ДМТ), спостерігається неаддитивне зростання енергії зв'язування води, яке, ймовірно, обумовлене формуванням під впливом механічного навантаження в присутності води мікрогетерогенних ділянок, що складаються переважно з гідрофільної компоненти. Таким чином, за допомогою механічних навантажень, а також шляхом додавання поверхнево активної речовини, можна керувати адсорбційними та гідратними властивостями композитних систем, що складаються з гідрофобних та гідрофільних інгредієнтів.

У **шостому розділі** наведено технологічні та біомедичні аспекти створення кремнеземвмісних препаратів місцевої дії на основі досліджень, описаних в попередніх розділах. Серед них ранозагоювальний гель аптечного виготовлення, а також порошкові композиції із ранозагоювальною і кровоспинною дією промислового виробництва.

Гіалуронова кислота сприяє загоєнню та епітелізації, а цинк підсилює її дію як антисептик і стимулятор синтезу колагену. Комплекс цих речовин входить до складу прототипу – препарату «Куріозин» (Угорщина). Водночас засобам на основі гіалуронової кислоти бракує адсорбційно-детоксикуючої дії, яка згідно із сучасною концепцією розглядається як обов'язковий компонент комплексного лікування гнійних ран.

Нами запропоновано ранозагоювальний гель, склад якого згідно з патентом України представлений у табл. 2. Замість очищеного натрій гіалуронату до складу можна вводити стандартизований розчин СТ для ін'єкцій з рівним вмістом гіалуронової кислоти, наприклад «Скловидне тіло» виробництва ТОВ «Біофарма», м. Київ. Лікарську форму – по 10 мл гелю у пеніцилінових флаконах, обтиснутих алюмінієвими ковпачками – готують в асептичних умовах аптеки.

Таблиця 2. Склад ранозагоювального препарату на основі гіалуронової кислоти з додатковою сорбційною активністю

Інгредієнти	Склад № 1	Склад № 2
Розчин натрій гіалуронату 1,5–2,5 мг/мл	100 мл	-
«Скловидне тіло» (лікарський засіб)	-	100 мл
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	0,12 – 0,18 г	
Високодисперсний кремнезем	1,0 – 2,0 г	

Адсорбційну здатність (мг/г) визначали за залишковою концентрацією білка (желатини або БСА) після контакту з 1) 2 % водною суспензією ВДК; 2) суспензією, що містить ВДК і $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$; 3) суспензією, що містить ВДК і натрій гіалуронат; 4) препаратом зі складом № 1; 5) суспензією, що містить ВДК і розчин СТ; 6) препаратом зі складом № 2. Для зразків зі СТ вносили поправку на вміст власного білка в препараті «Скловидне тіло».

Таблиця 3. Результати вивчення білоксорбційних властивостей суспензій з різними комбінаціями інгредієнтів

Інгредієнти суспензії	Склад суспензії					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
ВДК, мг	100	100	100	100	100	100
Цинк сульфат, мг	-	7	-	7	-	7
Натрій гіалуронат, мг	-	-	9	9	-	-
Вода, мл	5	5	5	5	-	-
«Скловидне тіло», мл	-	-	-	-	5	5
Додано по 7,5 мл 1 % розчину желатини						
Величина адсорбції желатини, мг/1 г ВДК	229	305	670	607	420	496
Додано по 7,5 мл 1 % розчину БСА						
Величина адсорбції БСА, мг/1 г ВДК	97	103	637	635	152	320

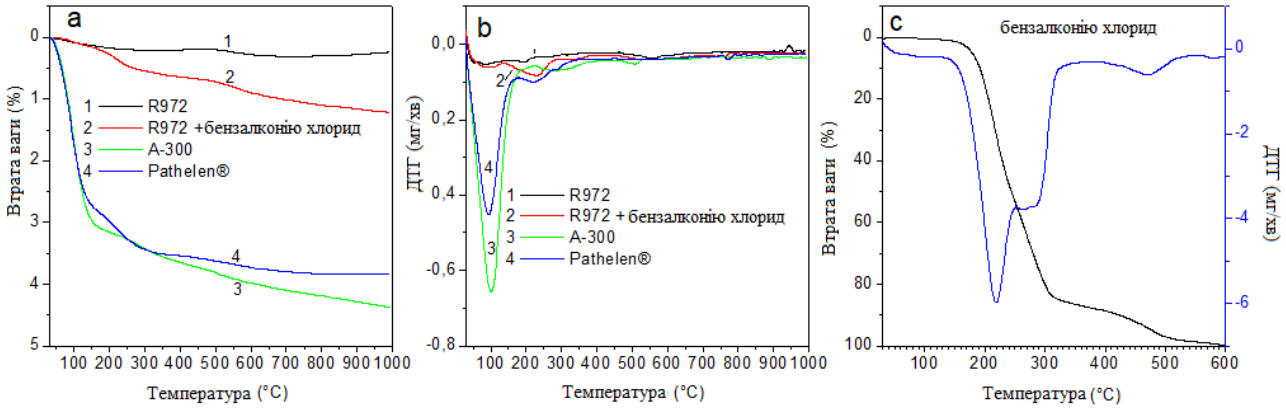
Результати свідчать (табл. 3), що присутність у складі суспензії цинк сульфату (№ 2) не заважає прояву білоксорбційної активності ВДК – вона навіть дещо збільшується порівняно з вихідною однокомпонентною суспензією (№ 1). Присутність у складі суспензії СТ (№№ 5–6) і особливо гіалуронової кислоти (№№ 3–4) суттєво збільшує показник адсорбції білка, що можна розглядати як

досягнення очікуваного результату – виготовлення препарату з високою адсорбційною здатністю щодо токсинів білкової природи.

У розділі описано технологію промислового виробництва й охарактеризовано методи контролю якості інноваційної порошкової ранозагоювальної композиції Pathelen® (захищена іноземними патентами), яка містить 64,0 мас.% кремнію діоксиду колоїдного безводного (А-300), 35,9 мас.% кремнію діоксиду гідрофобного колоїдного (Aerosil® R972 Pharma) і 0,1 мас.% бензалконію хлориду.

Концепція виготовлення композиції полягає у механохімічній іммобілізації КПАР бензалконію хлориду на поверхні гідрофобного кремнезему з метою його часткової гідрофілізації та змішування отриманого напівпродукту з гідрофільним нанорозмірним кремнеземом. Таким чином вдається поєднати гідрофільний та гідрофобний наноматеріали в одному препараті. Адсорбційна активність композиції становить не менше 140 мг желатини на 1 г препарату. Змінюючи співвідношення між гідрофільним і гідрофобним компонентами композицію Pathelen® можна застосовувати протягом усіх фаз ранового процесу.

Одним із завдань було отримати продукт, максимально вільний від мікроорганізмів, ідеально – стерильний. Для вивчення можливості використання термічної стерилізації проведено ТГ/ДТГ аналіз вихідних речовин, напівпродукту «аеросил R972/БХ» і кінцевого продукту (рис. 11)



а б в

Рис. 11. ТГ (а) і ДТГ (б) криві аеросилу R972 (1), напівпродукту «аеросил R972/БХ» (2), А-300 (3) і кінцевого продукту (4); ТГ і ДТГ криві для БХ (в).

Наведені результати показали, що для мікробної деконтамінації кінцевого продукту не можна використовувати термічну стерилізацію, найм'якший режим якої передбачає витримку при 160 °С, оскільки розкладання БХ починається при 140 °С (рис. 11, в). Тому було запропоновано термічній стерилізації піддавати тільки вихідний А-300 (180 °С протягом 1 год) з подальшим максимальним дотриманням мікробної чистоти у виробничій зоні.

У розділі також описано технологічний процес промислового виробництва гемостатичної порошкової композиції на основі ВДК марки А-300 (Е 551) і натрій альгінату (Е 401), а також наведені результати її фізико-хімічних та медико-біологічних досліджень.

Для отримання композиції спершу стерильний А-300 і натрій альгінат у масовій пропорції 1,6:1 перемелювали у кульовому млині, одержуючи напівпродукт «А-300/натрій альгінат». Потім стерильний А-300, напівпродукт і натрій альгінат у масовому співвідношенні 64:26:10 перемішували у міксері протягом часу, достатнього для одержання однорідного за насипною густиною продукту. В результаті готова композиція містить 80 мас. % А-300 і 20 мас. % натрій альгінату. Таким способом, через одержання напівпродукту з проміжною насипною густиною, вдалося поєднати компоненти з доволі різною щільністю і розміром часток, тобто отримати наскільки це можливо однорідну композицію, яка не розшаровується з часом.

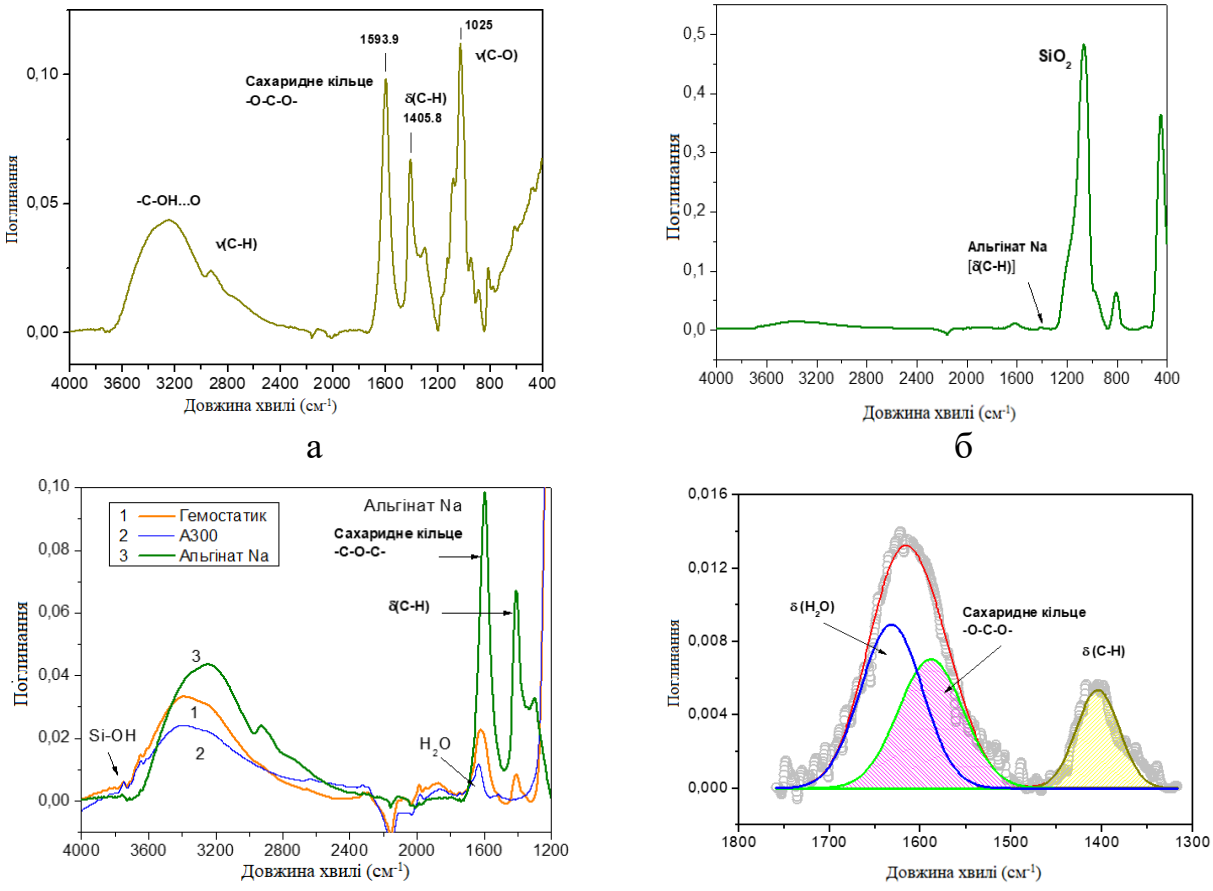
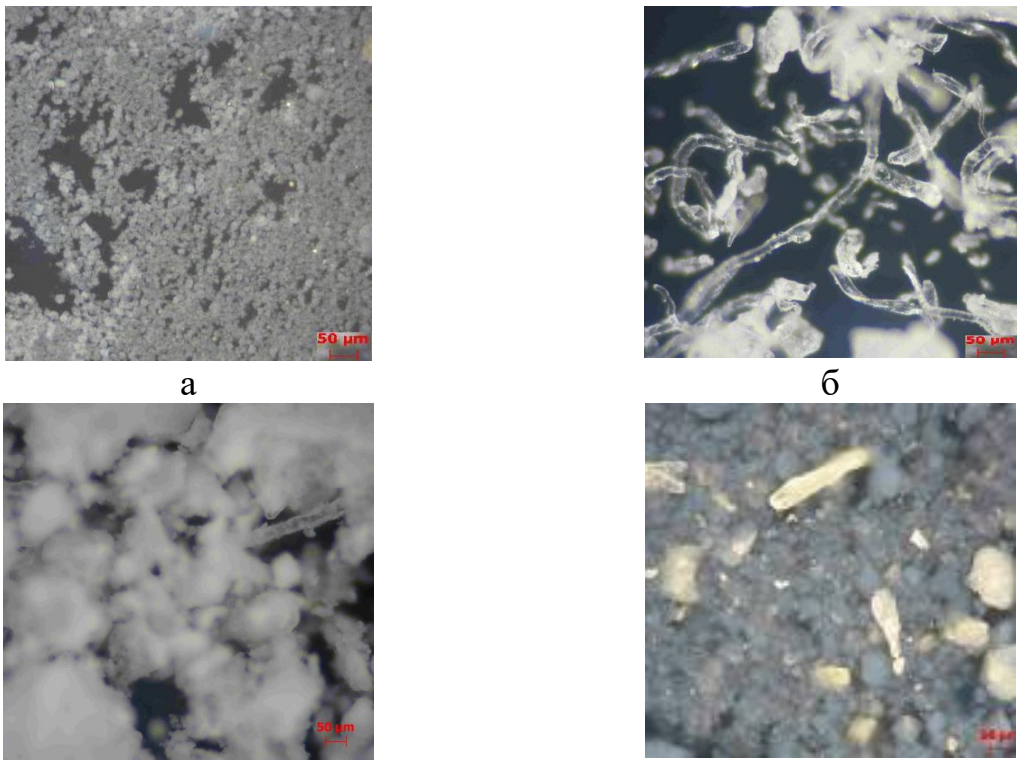


Рис. 12. ІЧ-спектри натрій альгінату (а); напівпродукту «А-300/натрій альгінат» (б); готового продукту – гемостатичної композиції – у порівнянні з вихідними речовинами (в); розкладання спектра гемостатичної композиції у діапазоні 1800–1300 см$^{-1}$ (г).

ІЧ-спектри напівпродукту й готового продукту (рис. 12) містять лише смуги поглинання кремнезему і натрій альгінату, тобто під час перемелювання у млині сторонні речовини не утворюються. За даними оптичної мікроскопії готовий продукт (рис. 13) представлений рівномірною сумішшю напівпрозорих утворень округлої форми (агломерати А-300 і напівпродукт «А-300/натрій альгінат») і відносно великих часток неправильної, іноді видовженої форми (натрій альгінат).



а б

в г

Рис. 13. Зображення порошкоподібних речовин, одержані у режимі відбиття світла (×100): нанокремнезем А-300 після стерилізації (а); натрій альгінат (б); напівпродукт «А-300/натрій альгінат» (в); готовий продукт – гемостатична композиція (г).

Мікробіологічна чистота готової композиції відповідає фармакопейним вимогам щодо нестерильних препаратів для місцевого застосування.

Порівняльне дослідження ефективності гемостатичної композиції і каоліну на моделі паренхіматозної кровотечі з печінки щура виявило значну перевагу створеного препарату. Час зупинки кровотечі при застосуванні композиції становив 3–4 хв, а для зразків каоліну кровотеча не припинялася до 15-ої хвилини експерименту.

ВИСНОВКИ

1. На основі результатів дослідження фізико-хімічної взаємодії в системі «ВДК/СТ/цинк сульфат» (у водному середовищі) та твердофазних системах «ВДК/аеросил, модифікований диметилсилільними групами/БХ», «ВДК/ПМС/ДМТ» і «ВДК/натрій альгінат» обґрунтовано підхід до створення нових кремнеземвмісних аплікаційних лікарських засобів.

2. Визначальним чинником адсорбції катіонів Zn^{2+} і Cu^{2+} на кремній- та алюмінійвмісних матеріалах служить електростатичний заряд поверхні. Так, Al_2O_3, поверхня якого в нейтральному середовищі заряджена позитивно, взагалі не адсорбує цих іонів. Показано, що адсорбційна активність щодо Zn(II) і Cu(II) досліджених у роботі матеріалів зменшується в ряду: цеоліт NaX > цеоліт NaA-ТК-1173 > смектит > амінопропілаеросил > KG-60 > KG-40 > Syloid® 244 FP > поліметилсилоксан > аеросил А-300 > каолін > ентеросгель. Це пов'язано з

переходом структур від мікропористих до макро- і непористих та зменшенням катіонообмінної здатності матеріалу.

3. Вперше проведено квантово-хімічне моделювання адсорбційних комплексів цинк сульфату на кремнеземних і алюмосилікатних поверхнях. Показано, що у водному середовищі катіони Zn^{2+} утворюють зовнішньосферні комплекси з силанольними групами кремнезему за участю молекул води. Це підтверджується значеннями різниці повної енергії утворення між внутрішньо- і зовнішньосферним комплексами і енергії Гіббса (ΔE = –34,5 кДж/моль, ΔG = –22,6 кДж/моль). Для системи з алюмосилікатною поверхнею доведено можливість утворення внутрішньосферного комплексу за участю груп ≡Al–OH, які входять до першої гідратної оболонки катіона (ΔE = –3,1 кДж/моль, ΔG = 4,1 кДж/моль).

4. Вперше для вивчення взаємодії іонів Zn^{2+} зі СТ було застосовано методи спектрофотометричного титрування і ДРС. Встановлено, що при pH 8–9 іони Zn^{2+} взаємодіють з макромолекулярними компонентами СТ та модельним білком (БСА) з утворенням асоціатів. Натрій гіалуронат не демонструє значущої взаємодії з цинк сульфатом, що свідчить про переважне зв'язування іонів Zn^{2+} із білковими компонентами СТ.

5. Методом ^{1}H ЯМР спектроскопії встановлено, що у системі «ВДК/ПМС/ДМТ» спостерігається неаддитивне збільшення енергії зв'язування води на 5–20 Дж/г порівняно з індивідуальними компонентами. Це пояснюється формуванням мікрогетерогенних зон із переважним накопиченням гідрофільної фази. Показано, що введення ПАР дозволяє керувати адсорбційними та гідратними властивостями композитних систем.

6. Розроблено методику аптечного виготовлення гелю для лікування ран на основі ВДК із додаванням натрій гіалуронату або стандартизованого розчину СТ і цинк сульфату. Встановлено, що цинк сульфат не пригнічує білоксорбційну здатність ВДК у складі гелю, а додавання СТ і особливо натрій гіалуронату підвищує показник адсорбції білка у 2 – 6 разів.

7. Для промислового виготовлення ранозагоювальної композиції, що містить аеросил А-300, аеросил R972, модифікований диметилсилільними групами, КПАР (бензалконію хлорид) запропоновано проводити механохімічну іммобілізацію останнього на поверхні гідрофобного аеросилу, з метою його часткової гідрофілізації та змішування отриманого напівпродукту з аеросилом А-300. Завдяки цій методиці вдалося поєднати гідрофільний та гідрофобний кремнеземи в одному лікарському засобі.

8. Розроблено промислову технологію виготовлення кровоспинної композиції місцевої дії, до складу якої входять аеросил А-300 і натрій альгінат. Вперше запропоновано поетапну обробку (перемелювання у кульовому млині з подальшим механічним змішуванням), що забезпечує однорідність порошкової суміші, яка містить компоненти з доволі різною щільністю і розміром часток. В експерименті продемонстровано виражену гемостатичну дію розробленої композиції, яка перевершує даний ефект для каоліну. Її ефективність зумовлена комплексною фізико-хімічною та біохімічною дією компонентів: натрій альгінат утворює гель, який закупорює судини, тоді як ВДК за адсорбційноим механізмом активує XII фактор згортання крові.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Степанюк К.О.** Дослідження взаємодії йонів цинку з макромолекулярними компонентами склоподібного тіла методами УФ-спектроскопії та динамічного розсіювання світла / К.О. Степанюк, І.І. Геращенко, О.Ю. Чуніхін // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2019. – Т. 10, №2. – С. 154–165.

(Здобувачем проведено роботу по дослідженню взаємодії йонів Zn^{2+} з макромолекулярними компонентами склоподібного тіла методом УФ-спектроскопії, а також досліджено розмірні характеристик комплексів у розчині методом динамічного розсіювання світла. За результатами експерименту підготовлено статтю).

2. **Степанюк К.О.** Особливості формування композитної системи поліметилсилоксан/кремнезем/вода в присутності поверхнево-активної речовини – декаметоксину / В.В. Туров, І.І. Геращенко, Т.В. Крупська, К.О. Степанюк // Доповіді Національної академії наук України. – 2019. – № 5. – С. 82–90.

(Здобувачем проведено вивчення особливостей формування композитної системи поліметилсилоксан/кремнезем/вода в присутності декаметоксину методом ^1H ЯМР-спектроскопії. За результатами експерименту підготовлено статтю).

3. **Stepanuk K.O.** Use of microcoagulation effect to control water binding in a heterogeneous polymethylsiloxane/silica/water system / V.V. Turov, I.I. Gerashchenko, T.V. Krupskaya, N.Yu. Klymenko, K.O. Stepanuk // Physics and Chemistry of Solid State. – 2020. – V21. – №1. – P.132–139.

(Здобувачем вивчено зв'язування води в гідратованих порошках поліметилсилоксану, кремнезему та системі ПМС/SiO_2/декаметоксин/H_2O, встановлено структурні і термодинамічні параметри зв'язаної води методом ^1H ЯМР-спектроскопії. Підготовлено рукопис статті).

4. **Степанюк К.О.** Адсорбція цинку(II) на кремнеземних та алюмосилікатних поверхнях: результати експерименту і моделювання / К.О. Степанюк, А.А. Кравченко, І.І. Геращенко, А.Г. Гребенюк, М.В. Борисенко // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2020– Т. 11. №3. – С. 304-318.

(Здобувачем проведено роботу по дослідженню закономірностей адсорбції цинку(II) на кремнеземних та алюмосилікатних поверхнях адсорбційним методом та за допомогою квантово-хімічного моделювання. Здійснено аналіз та інтерпретацію одержаних результатів, оформлено статтю).

5. **Stepanyuk К.О.** Hydrophilic/hydrophobic wound care preparation based on the nanoscale silica: physicochemical and technological aspects. / I.I. Gerashchenko, K.O. Stepanyuk, O.M. Chepliaka, M.V. Borysenko, E.M. Pakhlov, D.G. Klyuchkov, K.G. Vinogradova // Chemistry, Physics and Technology of Surface. – 2022. – V13. – №2. – P.160–169.

(Здобувачем опрацювано технологію промислового виробництва й методи контролю якості ранозагоювального препарату, що містить гідрофільний аеросил А-300, гідрофобний Aerosil® R972 Pharma і бензалконію хлорид. Проведено вимірювання насипної густини, термічний аналіз, ІЧ-спектроскопію, хімічні

методи ідентифікації, визначення адсорбційної активності та мікробіологічні дослідження. Підготовлено статтю до друку).

6. **Степанюк К.О.** Виготовлення, фізико-хімічне та біомедичне вивчення гемостатичної порошкової композиції на основі кремнезему / І.І. Геращенко, Чепляка О.М., К.О. Степанюк, Пахлов Є.М., Т.В. Крупська // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2024. – Т. 15. –№ 2. – С. 268–279.

(Здобувачем опрацьовано лабораторну й промислову технологію виготовлення кровоспинної композиції, проведено фізико-хімічні та медико-біологічні дослідження за допомогою вимірювання насипної густини, оптичної мікроскопії, ІЧ-спектроскопії, а також дослідження ефективності у експериментах in vivo. За результатами експерименту підготовлено статтю).

7. **Степанюк К.О.** Спосіб виготовлення ранозагоювального препарату / І.І. Геращенко, К.О. Степанюк, М.О. Приступюк, Т. І. Ющенко // Патент України на корисну модель № 157912: заявка 27.07.2023. – Київ: УКРНОІВІ, 2024.

(Здобувачем опрацьовано оптимальний спосіб виготовлення ранозагоювального препарату, що містить ВДК, натрій гіалуронат та сполуку цинку, підготовлено патент на корисну модель).

8. **Степанюк К.О.** Препарат для загоювання ран / К.О. Степанюк, І.І. Геращенко, М.О. Приступюк, Т. І. Ющенко // Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 133259 – Київ: УКРНІОВІ. 06.02.2025.

(Здобувачем написано текст твору та одержано свідоцтво про реєстрацію авторського права на препарат для загоювання ран на основі ВДК, скловидного тіла або гіалуронату натрію та сполуки цинку).

9. **Степанюк К.О.** Взаємодія йонів цинку з макромолекулярними компонентами склоподібного тіла / К.О. Степанюк, І.І. Геращенко, Т. І. Ющенко, Г.К. Горбачук // Хімія, фізика та технологія поверхні: Всеукраїнська конференція з міжнародною участю, 13–15 травня, 2015 р.: тези доповідей. – Київ, Україна. – С. 246.

10. **Stepanyuk К.О.** Hydrophilic/hydrophobic nanocomposition for wound care and method of its manufacturing and use / O.M. Chepliaka, I.I. Gerashchenko, K.O. Stepanyuk, E.M. Pakhlov, A. Tausch. // NANO-2019: Limits of Nanoscience and Nanotechnologies. International conference: 27–30 September, 2019: book of abstracts. – Chisinau, Moldova. – P. 21.

11. **Степанюк К.О.** Адсорбція цинку з водного розчину кремній- і алюмінійвмісними матеріалами / К.О. Степанюк, О.С. Куколевська, І.І. Геращенко, Т.І. Ющенко // Хімічні проблеми сьогодення: ІІ Міжнародна (XII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 19–21 березня, 2019 р.: тези доповідей. – Вінниця, Україна. – С. 143.

12. **Степанюк К.О.** Взаємодія цинку(II) і міді(II) з кремнеземними та алюмосилікатними матеріалами і білком в розчині / К.О. Степанюк, І.І. Геращенко, Т. І. Ющенко // Хімічні проблеми сьогодення: ІІІ Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 березня, 2020 р.: тези доповідей. – Вінниця, Україна. – С. 125.

13. **Stepanyuk К.О.** Study of interaction of sodium hyaluronate with silica and alumina-silica materials in the presence of zic ions / K.O. Stepanyuk, I.I. Gerashchenko,

T.I. Yushchenko // Chemistry, physics and technology of surface: Ukrainian conference with internationnal participation: 21−22 October, 2020: book of abstracts. – Kyiv. – P. 172.

14. **Stepanyuk K.O.** Hydrophilic/hydrophobic nanocomposition Pathelen®: a new dimension in the treatment of purulent wounds / O.M. Chepliaka, K.O. Stepanyuk, I.I. Gerashchenko, V.V. Turov, A. Tausch, I.B. Oyebamire // Chemistry, physics and technology of surface: Ukrainian conference with international participation: 21−22 October: book of abstracts. – Kyiv. – P. 45.

15. **Степанюк К.О.** Фізико-хімічне обґрунтування та технологія виготовлення нових лікарських форм на основі нанорозмірного кремнезему / І.І. Геращенко, К.О. Степанюк, Д.Г. Ключков // Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи: V Всеукраїнська наукова конференція, 15 квітня 2021р.: тези доповідей. – Житомир. – С. 80.

16. **Stepanyuk K.O.** Clinical experience of application of the sorption composition based on nanosilica in treatment of patients with burns / V. Nagaichuk, I. Gerashchenko, R. Chornopyshchuk, O. Nazarchuk, O. Chepliaka, K. Stepanyuk // Chemistry, physics and technology of surface: Ukrainian Conference with International Participation: 26–27 May 2021: book of abstracts. – Kyiv, Ukraine. – P. 67.

17. **Степанюк К.О.** Виготовлення кровоспинного лікарського засобу на волонтерських засадах у воєнний час / О.А. Коцеруба, К.О. Степанюк, О.М. Чепляка, А.А. Кравченко // Перший крок в науку: XIX Наукова конференція студентів і молодих учених, 7 – 9 квітня 2022 р.: тези доповідей. – Вінниця. – С. 405.

18. **Степанюк К.О.** Медикаменти сорбційної дії для місцевого застосування у мирний і воєнний час / І. І. Геращенко, І. С. Петрик, О. М. Чепляка, К. О. Степанюк, М. О. Приступюк // Новітні досягнення біотехнології: VI Міжнародна науково-практична конференція, 23 – 24 вересня 2022 р.: тези доповідей. – Київ. – С. 38–41.

АНОТАЦІЯ

Степанюк К.О. Дослідження фізико-хімічних властивостей кремнезем-вмісних систем в аспекті створення аплікаційних лікарських засобів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 01.04.18 «Фізика і хімія поверхні», 102 – Хімія. – Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України. – Київ, 2025.

У дисертації наведено фізико-хімічне обґрунтування та технологію виготовлення інноваційних лікарських засобів сорбційної дії, що містять високодисперсний (нанорозмірний) кремнезем, у формі гелю і порошкових композицій. З метою обґрунтування гелеподібного препарату досліджено адсорбційні взаємодії в системі «поверхня кремнезему – біополімери склоподібного тіла (білки, гіалуронан) – сполука цинку» у водному середовищі. Досліджено адсорбційні властивості гідрофільного і гідрофобного кремнеземів та композицій на їхній основі у формі порошку, а саме, вивчено адсорбцію білків, таких як желатина та БСА, а також іонів Zn^{2+}. Методом ^1H ЯМР спектроскопії

вивчено зв’язування води гідрофільним і гідрофобним кремнеземами та у композитних системах на їхній основі. Серед методів, задіяних у роботі, є визначення питомої поверхні методом низькотемпературної адсорбції–десорбції аргону (азоту), спектрофотометричне титрування, динамічне розсіювання світла, термічний аналіз, оптична мікроскопія, ІЧ та ^{1}Н ЯМР спектроскопія, квантово-хімічне моделювання, фармако-технологічні випробування, мікробіологічні дослідження.

Ключові слова: адсорбція, гідрофільний кремнезем, гідрофобний кремнезем, композиція кремнеземів, склоподібне тіло, іони Zn^{2+} і Cu^{2+}, гіалуронова кислота, натрій альгінат, желатина, сироватковий альбумін, ІЧ- і ^{1}Н ЯМР-спектроскопія.

SUMMARY

Stepanyuk K.O. Study of physicochemical properties of silica-containing systems in the aspect of creating medicines for external use. – Manuscript.

Thesis for Scientific Degree of Candidate of Science in Chemistry by Speciality 01.04.18 «Physics and Chemistry of Surface», 102 – Chemistry. – Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine. – Kyiv, 2025.

The dissertation provides physical and chemical justification and technology for the manufacture of innovative sorption drugs containing highly disperse (nano-sized) silica in the form of gel and powder compositions. In order to justify the gel-like preparation, adsorption interactions in the system "surface of silica – biopolymers of the vitreous body (proteins, hyaluronan) – zinc compound" in an aqueous medium were investigated. The adsorption properties of hydrophilic and hydrophobic silicas and compositions based on them in the form of powder have been studied, namely, adsorption of proteins such as gelatin and BSA, as well as zinc ions has been studied. Low-temperature ^{1}H NMR spectroscopy has been used to study the binding of water by hydrophilic and hydrophobic silicas and in composite systems based on them. Among the methods involved in the work, there is the estimation of the specific surface area using low-temperature adsorption-desorption isotherms of argon or nitrogen, spectrophotometric titration, dynamic light scattering, thermal analysis, optical microscopy, IR and ^{1}H NMR spectroscopies, quantum-chemical modeling, pharmaco-technological tests and microbiological researches.

Keywords: adsorption, hydrophilic silica, hydrophobic silica, silicas composition, vitreous body, zinc and copper ions, hyaluronic acid, sodium alginate, gelatin, serum albumin, IR and ^{1}H NMR spectroscopy.