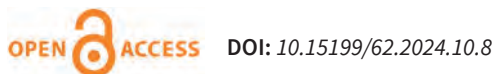


*Modeling of lidocaine adsorption onto SBA-15 mesoporous silica***Modelowanie procesu adsorpcji lidokainy na mezoporowatej krzemionce SBA-15**

Lidocaine was adsorbed from its solns. in MeCN on a SBA-15 mesoporous silica. The modeling of adsorption exptl. data was performed using several adsorption models such as Freundlich, Langmuir, Jovanovich and Dubinin-Radushkevich. The values of the math. model parameters were estimated using the nonlinear fitting method. The adsorption process onto SBA-15 silica was best described using Jovanovich isotherm. The phys. nature of the drug interactions with the SBA-15 adsorbent surface was demonstrated (Dubinin and Raduszkiewicz model).

Keywords: adsorption, mesoporous silica, modeling, nonlinear fitting analysis, local anesthetic drugs

Przedstawiono wyniki badań dotyczących zastosowania mezoporowatej krzemionki SBA-15 jako adsorbentu lidokainy. Przeprowadzono modelowanie procesu adsorpcji z zastosowaniem wielu równań izoterm (Freundlicha, Langmuira, Jowanowicia oraz Dubinina i Raduszkiewicza). Wartości parametrów modeli matematycznych oszacowano metodą dopasowania nieliniowego. Izoterma Jowanowicia najlepiej opisywała adsorpcję lidokainy na krzemionce SBA-15. Wykazano (model Dubinina i Raduszkiewicza) fizyczny charakter oddziaływań leku z powierzchnią adsorbentu SBA-15.

Słowa kluczowe: adsorpcja, mezoporowata krzemionka, modelowanie, optymalizacja nieliniowa, leki miejscowo znieczulające

Krzemionka SBA-15 (*Santa Barbara Amorphous* lub *Santa Barbara Acid*) została otrzymana w 1998 r. przez Zhao i współpr.¹⁾ Substancja ta reprezentuje klasę materiałów mezoporowatych, których średnica porów mieści się w przedziale 2–50 nm²⁾. Krzemionka SBA-15 odznacza się heksagonalnym uporządkowaniem porów o średnicy 4–14 nm, powierzchnią właściwą rzędu 1000 m²/g oraz objętością porów³⁾ ok. 1 cm³/g. Cechy te sprawiły, że substancja wykazuje doskonałe właściwości adsorpcyjne. Znalazła ona swoje zastosowanie w procesach katalizy heterogenicznej⁴⁾, adsorpcji substancji biologicznie czynnych⁵⁾, jako element czujników chemicznych⁶⁾ i nośnik substancji leczniczych^{7,8)} stosowany w układach dostarczania leków (*drug delivery system*).

Zastosowanie krzemionki SBA-15 jest przedmiotem prezentowanych badań dotyczących oceny pojemności adsorpcyjnej tego materiału wobec lidokainy jako modelowej substancji leczniczej. Podczas badań prze-

prowadzono ocenę charakteru oddziaływań leku z nośnikiem, stosując modelowe izotermy adsorpcji. Lidokaina jest lekiem o działaniu miejscowo znieczulającym⁹⁾, wykazującym również aktywność przeciwartymiczną¹⁰⁾. Lidokaina w postaci zasady (wolna amina) stosowana jest w postaci plastrów, maści i aerozoli do stosowania na powierzchnię skóry w celu miejscowego znieczulenia¹¹⁾.

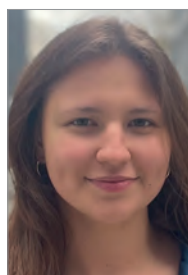
Część doświadczalna

Materiały

Do badań stosowano lidokainę o czystości $\geq 98,0\%$, tetraetoksyortokrzemian 99% (TEOS), niejonowy środek powierzchniowo czynny Pluronic® P-123, 32-proc. kwas solny (cz.d.a.), zakupione w firmie Merck. Podczas adsorpcji stosowano acetonitryl 99,5% (cz.d.a.) dostarczony przez firmę Avantor Performance Materials Poland.



Dr hab. n. farm. Małgorzata GESZKE-MORITZ (ORCID: 0000-0001-5643-0040) w roku 2008 ukończyła studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych, a w 2019 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na tym samym wydziale. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości kropek kwantowych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, zastosowania materiałów mezoporowatych w systemach dostarczania substancji leczniczych, adsorpcja związków biologicznie czynnych pochodzenia roślinnego.



Emilia SOKOŁOWSKA jest studentką III roku na kierunku farmacja na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Jest członkiem Kół Naukowych działających przy Zakładzie Chemii Farmaceutycznej oraz Zakładzie Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych tej samej uczelni.

Metodyka badań

Mezoporowatą krzemionkę SBA-15 otrzymano, stosując metodykę opracowaną przez Zhao i współpr.¹⁾, stosowano jednak takie ilości odczynników oraz warunki procesu, jak te przedstawione w pracy¹²⁾.

Adsorpcję lidokainy prowadzono w temp. 25°C w środowisku acetonitrylu. Początkowe stężenia substancji leczniczej mieściły się w granicach 100–5840 mg/dm³. Podczas adsorpcji stosowano proporcję 0,0500 g krzemionki SBA-15 na 0,005 dm³ roztworu lidokainy. Ilość zaadsorbowanego leku (Q_e , mg/g) oraz wydajność jego adsorpcji (W , %) w stanie równowagi adsorpcyjnej obliczono z równań odpowiednio (1) i (2):

$$Q_e = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad (1)$$

$$W = \left(\frac{C_0 - C_e}{C_0} \right) \cdot 100\% \quad (2)$$

w których C_0 i C_e oznaczają odpowiednio stężenie początkowe oraz równowagowe adsorbentu, mg/dm³, V oznacza objętość roztworu, dm³, a m masę adsorbentu, g.

Matematyczny opis procesu adsorpcji lidokainy na niemodyfikowanej krzemionce SBA-15 przeprowadzono, stosując siedem modelowych równań izoterm adsorpcji^{13–16)}: Freundlicha (3), Langmuira (4), Jovanovicia (5), Tiomkina (6), Dubinina i Raduszkiewicza (7), Redlicha i Petersona (8) oraz Sipsa (9):

$$Q_e = K_F \cdot C_e^{1/n_s} \quad (3)$$

$$Q_e = \frac{Q_{\max(L)} \cdot K_L \cdot C_e}{1 + K_L \cdot C_e} \quad (4)$$

$$Q_e = Q_{\max(J)} \cdot [1 - \exp(-K_J \cdot C_e)] \quad (5)$$

$$Q_e = \frac{R \cdot T}{b_T} \ln(K_T \cdot C_e) \quad (6)$$

$$Q_e = Q_{\max(DR)} \cdot \exp \left[- \left(\frac{R \cdot T \cdot \ln(C_s / C_e)}{\sqrt{2} \cdot E_{DR}} \right)^2 \right] \quad (7)$$



Dr hab. n. farm. Michał MORITZ (ORCID: 0000-0003-1784-4325) w roku 2007 ukończył studia biotechnologiczne na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2008 r. studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2018 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Specjalność – synteza i właściwości materiałów mezoporowatych, modelowanie procesów adsorpcji, systemy dostarczania substancji leczniczych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, adsorpcja substancji biologicznie czynnych.

*Adres do korespondencji:

Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, pl. Polskiego Czerwonego Krzyża 1, 71-251 Szczecin, tel.: (91) 815-10-12, e-mail: michal.moritz@pum.edu.pl

$$Q_e = \frac{K_{RP} \cdot C_e}{1 + a_{RP} \cdot C_e^\beta} \quad (8)$$

$$Q_e = \frac{Q_{\max(S)} \cdot K_S \cdot C_e^{1/n_s}}{1 + K_S \cdot C_e^{1/n_s}} \quad (9)$$

w których $Q_{\max(L)}$, $Q_{\max(J)}$, $Q_{\max(DR)}$, $Q_{\max(S)}$ oznaczają maksymalną pojemność adsorpcyjną krzemionki SBA-15, mg/g, obliczoną na podstawie równania izotermi odpowiednio Langmuira, Jovanovicia, Dubinina i Raduszkiewicza oraz Sipsa; parametry K_L , K_J , K_T określają stałe o wymiarze dm³/mg dla równań odpowiednio Langmuira, Jovanovicia oraz Tiomkina; symbole K_F oraz K_S określają stałe odpowiednio Freundlicha, mg^{1-1/n_s}dm^{3/n_s}/g, oraz Sipsa, (dm³/mg)^{1/n_s}; parametry $1/n_p$, β , n_s oznaczają wykładniki w równaniu izotermi odpowiednio Freundlicha, Redlicha i Petersona oraz Sipsa; symbole K_{RP} oraz a_{RP} oznaczają stałe izotermi Redlicha i Petersona o wymiarze odpowiednio dm³/g i dm^{3 β} /mg ^{β} ; parametr b_T występujący w równaniu izotermi Tiomkina odpowiada stałej związanej z ciepłem adsorpcji, (J·g)/(mol·mg), z kolei wartość stałej E_{DR} określa średnią energię adsorpcji oszacowaną z równania Dubinina i Raduszkiewicza, J/mol; a symbole C_s , R , T oznaczają odpowiednio rozpuszczalność adsorbentu, mg/dm³, stałą gazową, J/(mol·K) oraz temperaturę, K.

Parametry równań (3)–(9) wyznaczono metodą dopasowania nieliniowego, dążąc do minimalizacji wartości średniego błędę względnego ARE (*average relative error*), który jest wyrażony wzorem (10)¹⁷⁾:

$$ARE = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{Q_{e,dos} - Q_{e,obl}}{Q_{e,dos}} \right| \quad (10)$$

w którym $Q_{e,obl}$ oraz $Q_{e,dos}$ oznaczają odpowiednio obliczoną oraz rzeczywistą (doświadczalną) ilość zaadsorbowanej substancji czynnej, mg/g, natomiast n określa liczbę punktów pomiarowych.

Metody analityczne

Parametry struktury porowatej krzemionki SBA-15 określono metodą niskotemperaturowej adsorpcji-desorpcji azotu z zastosowaniem analizatora Autosorb iQ (Quantachrome Instruments). Powierzchnię właściwą wyznaczono metodą BET, zaś objętość, średnicę oraz rozkład objętości porów, a także rozkład powierzchni porów oszacowano metodą BJH na podstawie izotermi desorpcji azotu. Objętość frakcji mikroporowatej oszacowano metodą De Boera. Ilościowe oznaczanie lidokainy (adsorpcja leku) przeprowadzono metodą spektrofotometryczną (spektrofotometr UV-Vis JASCO V-750) poprzez pomiar absorbancji roztworu lidokainy przy analitycznej długości fali $\lambda = 200$ nm (kuweta kwarcowa, 1 cm). Pomiar absorbancji przeprowadzono po uprzednim wirowaniu zawiesiny (wirówka MPW-260, RCF = 4226 × g, 12 min) w celu sedymentacji cząstek adsorbentu oraz rozcieńczeniu nadsączu acetonitrylem.

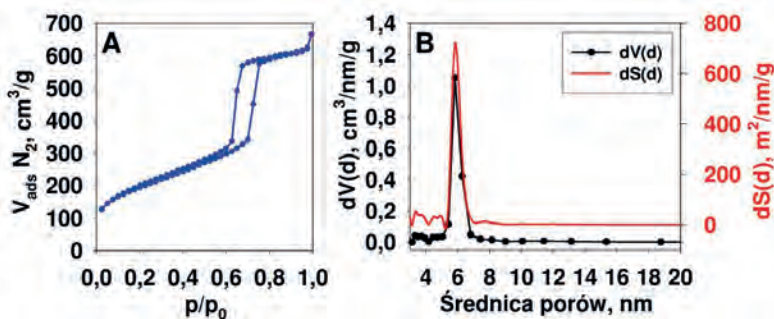


Fig. 1. Nitrogen adsorption-desorption isotherm for SBA-15 silica (A); pore size distribution and pore surface distribution of SBA-15 silica (B)

Rys. 1. Izoterma niskotemperaturowej adsorpcji i desorpcji azotu na mezoporowatej krzemionce SBA-15 (A); rozkład objętości oraz powierzchni porów krzemionki SBA-15 (B)

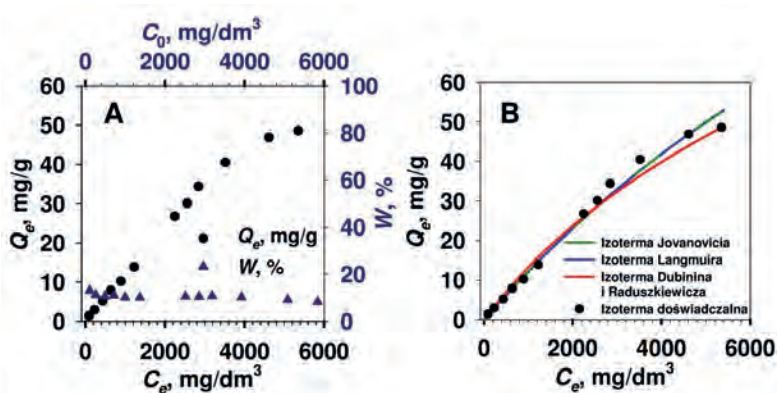


Fig. 2. Adsorption isotherm and adsorption efficiency of lidocaine onto SBA-15 silica (A); comparison of experimental and predicted isotherms of lidocaine adsorption onto SBA-15 silica (B)

Rys. 2. Izoterma adsorpcji oraz wydajność adsorpcji lidokainy na krzemionce SBA-15 (A); porównanie doświadczalnej izotermy adsorpcji lidokainy na krzemionce SBA-15 z modelowymi izotermami (B)

Wyniki badań

Wyniki niskotemperaturowej adsorpcji i desorpcji azotu na krzemionce SBA-15 przedstawiono na rys. 1A. W przebiegu tych izoterm widoczna była charakterystyczna dla tej struktury pętla histerezy typu H1 położona w zakresie ciśnienia względnego p/p_0 0,6–0,8. Na rys. 1B przedstawiono rozkład objętości oraz rozkład powierzchni porów w funkcji ich średnicy. Przeprowadzona analiza wskazuje, że ekstrema pochodnych rozkładu objętości oraz powierzchni porów pokrywały się i przypadały na średnicę 6,0 nm (średnia średnica porów wyniosła 5,8 nm). Objętość porów krzemionki (metoda BJH) oraz jej powierzchnia właściwa (metoda BET) wyniosły odpowiednio 0,94 cm^3/g oraz 670 m^2/g , a objętość frakcji mikroporowatej 0,019 cm^3/g . Przedstawione wartości parametrów powierzchniowych były typowe dla struktury SBA-15³⁾ i wskazywały na powodzenie jej syntezy.

Izotermę adsorpcji oraz wydajności procesu adsorpcji lidokainy na adsorbencie SBA-15 przedstawiono na rys. 2A. Izotermę charakteryzował liniowy przebieg w zakresie równowagowych stężeń adsorbentu 100–3900 mg/dm^3 , z nie-

Table 1. Parameters of various model isotherms calculated for adsorption of lidocaine onto SBA-15 mesoporous silica

Tabela 1. Parametry modelowych izoterm obliczone dla adsorpcji lidokainy na mezoporowatej krzemionce SBA-15

Izoterma adsorpcji	Parametr	Wartość
Freundlicha	$K_F, mg^{1-1/n} \cdot dm^3/n/g$	$2,027 \cdot 10^{-2}$
	n_F	1,089
	ARE, %	5,83
Langmuira	$Q_{max(L)}, mg/g$	225,2
	$K_L, dm^3/mg$	$5,696 \cdot 10^{-5}$
	ARE, %	5,53
Jovanovicia	$Q_{max(J)}, mg/g$	122,7
	$K_J, dm^3/mg$	$1,043 \cdot 10^{-4}$
	ARE, %	5,46
Tiomkina	$K_T, dm^3/mg$	$1,556 \cdot 10^{-2}$
	$b_T, J/g \cdot mol \cdot mg$	667,8
	ARE, %	41,02
Dubinina i Raduszkiewicza	$Q_{max(DR)}, mg/g$	252,2
	$E_{DR}, kJ/mol$	6,78
	ARE, %	9,93
Redlicha i Petersona	$K_{RP}, dm^3/g$	0,038
	$a_{RP}, dm^3/mg^\beta$	1,234
	β	0,088
	ARE, %	5,89
Sipsa	$Q_{max(S)}, mg/g$	211,9
	$K_S, (dm^3/mg)^{1/n_S}$	$5,889 \cdot 10^{-5}$
	n_S	0,9948
	ARE, %	5,58

wyraźnie zaznaczonym „spłaszczeniem” powyżej tej granicznej wartości stężenia równowagowego, co wskazywało na wysycanie centrów adsorpcji. Krzemionka SBA-15 charakteryzowała się również niewielką wydajnością adsorpcji wobec lidokainy w przedziale 8,3–13,0%, odpowiednio dla największego (5840 mg/L) oraz najmniejszego (100 mg/dm^3) początkowego stężenia leku.

Parametry poszczególnych modeli matematycznych dopasowanych z zastosowaniem funkcji błędu ARE zestawiono w tabeli 1, a na rys. 2B przedstawiono przebieg wybranych izoterm ustalony na podstawie oszacowanych wartości parametrów. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że modele adsorpcji Jovanovicia, Langmuira, Sipsa, Freundlicha oraz Redlicha i Petersona były najlepiej dopasowane i charakteryzowała je wartość funkcji błędu rzędu 5%. Nieco gorszym dopasowaniem (wartość ARE 9,9%) odznaczała się izoterma adsorpcji wg Dubinina i Raduszkiewicza, natomiast model Tiomkina najgorzej opisywał proces adsorpcji leku na badanym adsorbencie. Rzeczywista ilość zaadsorbowanej lidokainy w przypadku największego stężenia równowagowego leku (5350 mg/g)

Table 2. Adsorption capacity and adsorption energy of various drugs onto SBA-15 silica

Tabela 2. Pojemność adsorpcyjna oraz energia adsorpcji wybranych substancji leczniczych na mezoporowatej krzemionce SBA-15

Adsorbowana substancja lecznicza	Model adsorpcji					Stosowana funkcja błędu	Literatura
	Dubinina i Raduszkiewicza		Dubinina i Astachowa		Langmuira		
	$Q_{\max(DR)}$ mg/g	E_{DR} kJ/mol	$Q_{\max(DA)}$ mg/g	E_{DA} kJ/mol	$Q_{\max(L)}$ mg/g		
Boldyna	159,6	5,3	425,1	2,6	269,0	MPSD	19
Cynaryzyna	---	---	90,4	2,7	86,0	ARE	20
Terfenadyna	---	---	160,4	4,8	115,0	ARE	21

Objaśnienia skrótów: $Q_{\max(DA)}$ – maksymalna pojemność adsorpcyjna oszacowana z modelu adsorpcji wg Dubinina i Astachowa, mg/g, E_{DA} – średnia energia adsorpcji oszacowana na podstawie modelu Dubinina i Astachowa, kJ/mol, MPSD – odchylenie standardowe Marquardta

wyniosła 48,6 mg/g. Maksymalna pojemność adsorpcyjna krzemionki SBA-15 wobec lidokainy oszacowana na podstawie modelowych izoterm była znacznie wyższa i mieściła się w zakresie 122,7–252,2 mg/g, w zależności od przyjętego równania matematycznego. Zaznaczyć jednak należy, że wartości tego parametru były podobne w przypadku modelu Langmuira (225,2 mg/g) oraz Sipsa (211,9 mg/g). Średnia energia adsorpcji leku na mezoporowatym adsorbencie ustalona na podstawie izotermy Dubinina i Raduszkiewicza wyniosła 6,8 kJ/mol i wskazywała na fizyczny charakter oddziaływań leku z adsorbentem¹⁸). Fizyczny charakter oddziaływań adsorbentu (energia adsorpcji poniżej 8,0 kJ/mol) z powierzchnią niemodyfikowanego adsorbentu SBA-15 obserwowano także w przypadku innych substancji leczniczych będących słabymi zasadami organicznymi. W tabeli 2 zestawiono wartości pojemności adsorpcyjnej oraz energie adsorpcji wybranych substancji leczniczych (zasady organiczne), których adsorpcję prowadzono na niemodyfikowanej mezoporowatej krzemionce SBA-15 w środowisku acetonitrylu, stosując podobne warunki eksperymentalne.

Podsumowanie

Podczas badań wykazano, że niemodyfikowana krzemionka SBA-15 charakteryzuje się maksymalną pojemnością adsorpcyjną w zakresie 122,7–252,2 mg/g, w zależności od przyjętego modelu adsorpcji. Adsorbent ten odznaczał się jednak niewielką wydajnością adsorpcji lidokainy (maksymalnie 13,0% w przypadku stężenia początkowego 100 mg/dm³). Izotermami, które najlepiej opisywały proces adsorpcji leku na adsorbencie SBA-15 były modele Jovanovicia oraz Langmuira, najmniejsze dopasowanie przejawiał natomiast model adsorpcji wg Tiomkina.

Energia adsorpcji oszacowana na podstawie równania Dubinina i Raduszkiewicza wskazuje na fizyczny charakter oddziaływań cząsteczek lidokainy z powierzchnią adsorbentu SBA-15. Z powodu małej rzeczywistej pojemności adsorpcyjnej w zakresie stosowanych stężeń adsorbentu ewentualne formułowanie postaci leku (np. maści) wymagać będzie użycia większej ilości układu nośnik-substancja lecznicza w celu zapewnienia terapeutycznej dawki substancji czynnej.

Publikację sfinansowano ze środków MEiN (w 2024 r.) w ramach projektu nr WFB-405/S/2024 realizowanego na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Otrzymano: 16-08-2024

Zrecenzowano: 26-08-2024

Zaakceptowano: 30-08-2024

Opublikowano: 21-10-2024

LITERATURA

- [1] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 6024.
- [2] K.S.W. Sing, D.H. Everett, R.A.W. Haul, L. Moscou, R.A. Pierotti, J. Rouquérol, T. Siemieniowska, *Pure Appl. Chem.* 1985, **57**, 603.
- [3] V. Meynen, P. Cool, E.F. Vansant, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2009, **125**, 170.
- [4] C. Mosquera, A. Luz Villa, *J. CO₂ Util.* 2024, **83**, 102817.
- [5] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2019, **12**, 3671.
- [6] P. Rezaei, A. Amiri, *J. Porous Mater.* 2024, **31**, 177.
- [7] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2020, **13**, 2913.
- [8] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Pharmaceutics* 2022, **14**, 1542.
- [9] J. Gudín, S. Nalamachu, *Postgrad. Med.* 2020, **132**, 28.
- [10] S. Gülnür, H. Könnemann, J. Wolfes, F. Günter, C. Ellermann, B. Rath, G. Frommeyer, P.S. Lange, J. Köbe, F. Reinke, L. Eckardt, *Clin. Transl. Sci.* 2023, **16**, 2429.
- [11] Praca zbiorowa, *Pharmindex 18, Kompendium leków*, Pharmindex, Warszawa 2017.
- [12] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Appl. Surf. Sci.* 2015, **356**, 1327.
- [13] K.Y. Foo, B.H. Hameed, *Chem. Eng. J.* 2010, **156**, 2.
- [14] V.J. Inglezakis, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2007, **103**, 72.
- [15] G. Mladin, M. Ciopec, A. Negrea, N. Duteanu, P. Negrea, P. Ianasi, C. Ianasi, *Materials* 2022, **15**, 5366.
- [16] J.S. Markovski, D.D. Marković, V.R. Đokić, M. Mitrić, M. Đ. Ristić, A.E. Onjia, A.D. Marinković, *Chem. Eng. J.* 2014, **237**, 430.
- [17] S. Kundu, A.K. Gupta, *Chem. Eng. J.* 2006, **122**, 93.
- [18] A.R. Cestari, E.F.S. Vieira, G.S. Vieira, L.E. Almeida, *J. Colloid. Interface Sci.* 2007, **309**, 402.
- [19] M. Geszke-Moritz, M. Moritz, *Mater. Sci. Eng. C* 2016, **69**, 815.
- [20] M. Geszke-Moritz, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2019, **98**, nr 12, 1939.
- [21] M. Geszke-Moritz, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2022, **101**, nr 6, 404.