



ХИМИКОТЕХНОЛОГИЧЕН И МЕТАЛУРГИЧЕН УНИВЕРСИТЕТ

ФАКУЛТЕТ ПО МЕТАЛУРГИЯ И МАТЕРИАЛОЗНАНИЕ

КАТЕДРА „ТЕХНОЛОГИЯ НА СИЛИКАТИТЕ”

инж. Йоанна Георгиева Костова

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НА СЪКЛОВИДНИ МАТЕРИАЛИ
СЪДЪРЖАЩИ АНТИБАКТЕРИАЛНИ ЕЛЕМЕНТИ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертация

за придобиване на образователната и научна степен „доктор”
по научна специалност 5.10. Химични технологии (Технология на силикатите,
свързващите вещества и труднотопимите неметални материали)

Научни ръководители: доц. д-р инж. Петър Джамбазки

проф. д-р Бисерка Самунева

Научно жури:

1. - председател
2. - рецензент
3. - рецензент
4.
5.

София, 2026

Дисертационният труд е написан на страници, съдържа фигури и таблици. Цитирани са източника.

Представеният дисертационен труд е обсъден и приет за защита на заседание на научен съвет на научното звено на катедра „ Технология на силикатите”, състояло се на

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на от часа в зала, сграда „.....” на ХТМУ.

Материалите са на разположение на интересувашите се на интернет страницата на ХТМУ и в отдел „Научни дейности”, стая 406, етаж 4, сграда „А” на ХТМУ.

Въведение

Материалите на основата на силициев диоксид, по-специално на стъкловидните със своите изключителни физикохимични и оптични свойства, висока термична стабилност, механична якост, химична инертност отдавна са признати и оценени в съвременното материалознание. Тези характеристики, съчетани с тяхната биосъвместимост и лекота на функционализиране, позиционират силикатното стъкло, като обещаваща платформа в широк спектър от биомедицински приложения. През последните години фокусът се разшири от пасивни приложения, като например в диагностиката и имплантите, към по-активни роли в системите за доставяне на лекарства и антибактериалните повърхности, целящи да се справят с нарастващите предизвикателства в съвременното здравеопазване.

Един от най-належащите проблеми в клиничните условия е предотвратяването на микробни инфекции, особено тези, свързани с имплантирани медицински устройства и следоперативни усложнения. Бактериалната колонизация върху повърхностите на биоматериалите може да доведе до образуване на биофилм, хронични инфекции и в крайна сметка до повреда на устройството. Традиционните подходи, включително системното приложение на антибиотици, често са неефективни за пълното унищожаване на биофилмите и могат да допринесат за тревожното нарастване на резистентните на антибиотици бактериални щамове. Поради това има критична нужда от многофункционални материали, които не само изпълняват основните си механични или структурни роли, но и предлагат присъща антибактериална активност.

Силикатното стъкло, когато е функционализирано по подходящ начин, може да действа като средство за доставяне на лекарства и, като антимикробен агент. Чрез зол-гел обработка или модификация на повърхността, антибактериални агенти като сребро, мед, цинк или биоактивни молекули (напр. антибиотици, пептиди или съединения, получени от растения) могат да бъдат вградени в/или покрити върху силициевата матрица. Това позволява контролирано освобождаване на терапевтични агенти с течение на времето, осигурявайки локализирано лечение с намалени странични ефекти. Освен това порестата структура на мезопорестото силициево стъкло позволява висок капацитет за натоварване с лекарства и регулируема кинетика на освобождаване, което го прави идеален кандидат за приложения за насочено доставяне на лекарствени молекули

Тази дисертация изследва разработването и характеризирането на антибактериални силициеви стъкловидни и аморфни материали, предназначени за медицински приложения, със специален фокус върху системите за доставяне на лекарства и устойчивите на инфекции повърхности. Изследването разглежда различни методи за синтез за интегриране на антибактериални агенти в силициевата матрица, изследва физикохимичните и морфологичните характеристики на получените материали

и оценява тяхната „*in vitro*“наличност и антибактериална ефикасност. Основната цел е да се допринесе за развитието на интелигентни биоматериали, които не само изпълняват структурна и терапевтична роля, но и проявяват антибактериален ефект, както самостоятелно, така и в комбинация с антибиотици.

ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Да се синтезират и изследват свойствата на SiO₂ -съдържащи стъкловидни и аморфни материали проявяващи антибактериални свойства.

ОСНОВНИ ЗАДАЧИ:

1. Синтез и охарактеризиране на стъкловидни материали в системата SiO₂-Na₂O-Al₂O₃ чрез използване метода на прохладената стопилка. Изследване на моделни състави от системата SiO₂-Na₂O-Al₂O₃ за приложение:
 - като агент за третиране на отпадни води;
 - като носител в доставящи лекарствени системи с моделно вещество – Ацетаминофен.
2. Зол-гел синтез и структура на аморфни материали в системите SiO₂- Methylmethacrylate (MMA) и SiO₂-Polyvinylpyrrolidone (PVP).
3. Изследване на характеристиките на лекарствено доставящи системи с носители SiO₂-MMA и SiO₂-PVP и моделно вещество –Ibuprofen (IBP).
- 4.Изследване на антибактериалните свойства на аморфни силикатни материали, съдържащи SiO₂-PVP.

Използвани съкращения:

BG – биостъкла

HCA -хидроксикарбонат апатитен слой

FDA - U.S. Food and Drug Administration

ГИТ - гастроинтестиналният тракт

DDS-лекарствено доставящи системи (DDS- drug delivery systems)

Антимикробната резистентност - AMR

Acetaminophen (Paracetamol)-Ацетаминофен, (APH)

Igl -неорганично стъкло

APH/Igls - лекарствен адсорбат

APH/IgIm - физична смес

Ibuprofen, IBP - Ибупрофен

TEOS – Тетраетилортосиликат, (TEOS), алкоксид, прекурсор

MMA- Methylmethacrylyte

РФА - (XRD)- рентгено фазов анализ

СЕМ – (SEM)- сканираща електронна микроскопия

АСМ- (AFM)-атомно силова микроскопия

ЯМР- (NMR) – ядрено магнитен резонанс

ИЧ -(IR)– Инфрачервена спектроскопия

ТЕМ – трансмисионна електронна микроскопия, (ТЕМ)

ТМОС-Тетраметилортосиликат, (ТМОС), алкоксид. прекурсор

PVP- Polyvinylpyrrolidon

ТЕ-PVP-IBP =SiO₂-PVP- IBP (хибрид)

ТЕ-PVP-/IBP= SiO₂-PVP/IBP (адсорбат)

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ

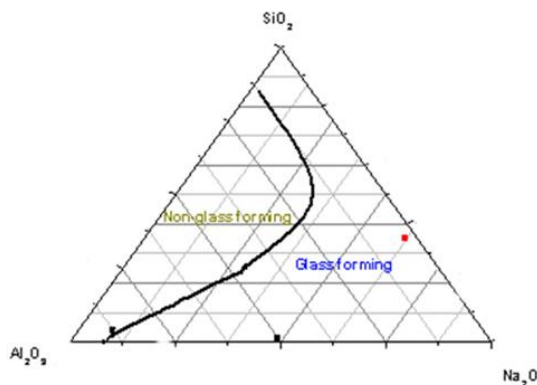
1. Синтез и охарактеризиране на стъкловидни материали със състави 62SiO₂-35Na₂O-3Al₂O₃ и 59SiO₂-3Al₂O₃-35Na₂O-2Ag₂O-1BaO

Първата стъпка от експерименталните изследвания е насочена към получаване на трикомпонентен стъкловиден материал SiO₂-Na₂O-Al₂O₃ (състав 1), като носител на лекарствени молекули, както и на многокомпонентен състав SiO₂-Al₂O₃-Na₂O-Ag₂O-BaO (състав 2), като агент за биологично пречистване на отпадни води. Изборът на конкретните състави бе направен въз основа на някои данни в литературата свързани с изучаването на химическата устойчивост на стъклата. Показана е възможността за тяхната реализация за пречистване на отпадни води чрез контролирано разтваряне на стъклата при промяна на рН и температурата и вариране на съотношението на Al₂O₃/Na₂O в състава. Същевременно в литературата отсъстват данни за поведението им, като носители на антибактериални елементи и молекули на лекарствени вещества, което е целта на дисертационния труд.

Спряхме се на два трикомпонентни състава от системата SiO₄-Al₂O₃-Na₂O попадащи в областта на стъклообразуване (фиг. 12) на тройната диаграма и с химичен състав посочен в табл. 4. Трябва да се отбележи, че съотношението [Al₂O₃/Na₂O] е под 1, съответно 0,086 при състав 1 и 0,11 при състав 2.

Таблица 4. Химичен състав на стопените стъкла в (мас.%)

	SiO ₂	Na ₂ O	Al ₂ O ₃	Ag ₂ O	BaO
Състав 1	62	35	3	-	-
Състав 2	59	35	3	2	1



Фигура 12. Тройна система и област на стъклообразуване в системата SiO₂-Al₂O₃-Na₂O [190.]

Съставите са получени по метода на преохладената стопилката. Като изходни суровини за подготовка на шихтата са използвани:

- Кварцов пясък - клас А1 от Kaolin (Senovo, Bulgaria),
- Na₂CO₃ - Anhydrous sodium carbonate p.a. от Solovay (Devnya, Bulgaria);
- Al₂O₃ - Aluminium oxide Brockmann Grade || basic p.a. от Roanal (Budapest, Hungary)
- Сребърен нитрат за внасяне на Ag₂O;
- Бариев сулфат за внасяне на BaO.

За топенето на стъкларската шихта е използвана лабораторна суперканталова пещ в катедра „Технология на силикатите“ - ХТМУ- София, при температури 1200-1250°C и задръжка в продължение на 1-2 часа, в зависимост от състава при максималната температура. Охлаждането на получената стопилка се осъществи чрез изливане в огнеупорен съд със студена вода с цел получаване на стъкловиден материал, изискващ по-лека механична обработка.

За изследваните състави от трикомпонентна система SiO₂-Na₂O-Al₂O₃ няма данни в литературата, при това в тях отсъстват B₂O₃ и P₂O₅. За подбора на оксидния състав на стъкловидния материал определящо е присъствието и/или отсъствието на йон с антибактериални свойства.

Получените стъкла по описаната класическа технология и състави посочени в таблица 1 бяха стрити до отделяне на фракция от 0.2 mm, след което са промити с алкохол и изсушени при ~100°C. Структурата на получения стъклен грис е охарактеризирана с помощта на следните експериментални техники:

Рентгенофазов анализ (РФА) е извършен с апарат TUR M-62 diffractometer (Germany), Cu-Kα radiation) в ХТМУ- София, а останалата част от анализа е проведена в

Университета в Авейро, Португалия. Използван е Рентгенофазов анализатор XRD (Rigaku/New X-Ray Diffractometer System "Geigetflex" D/Max-C Series), работещ с Cu-K α лъчение с обхват 0.4-5.0 (2θ) и скорост на сканиране 0.01° 2θ /min;

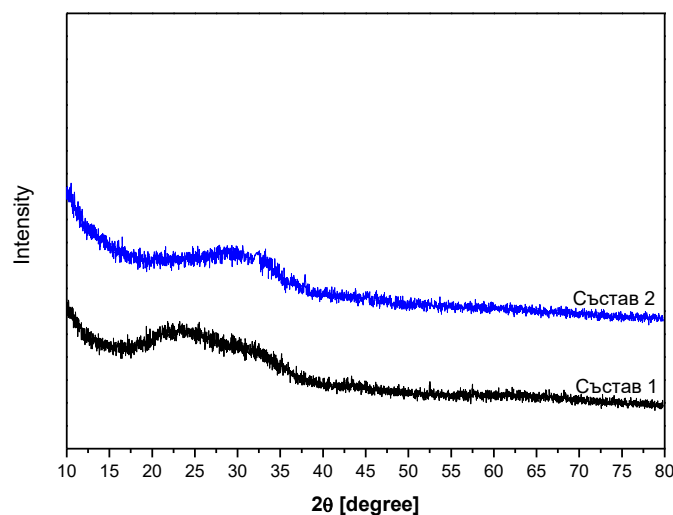
Инфрачервена спектроскопия – (ИЧ) – FTIR -MATTSON 7000 Spectrometer, работещ с 32 сканирания с обхват 4700-400 cm^{-1} и резолюция 2 cm^{-1} . Спектрите са снети с прилагане на KBr техника чрез пресоване на необходимите количества от образците в предварително изсушен и спектрално чист KBr.

Scanning Electron Microscopy - Energy-dispersive spectrometry (SEM-EDS) - на апарат Hitachi S-4100 (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) и берилиев държател с 30°- tilt. EDS спектъра е записан при напрежение от 100 kV и резолюция 25 keV/per channel.

Структурно охарактеризиране на стъкловидни материали със състави $62\text{SiO}_2\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}3\text{Al}_2\text{O}_3$ и $59\text{SiO}_2\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}2\text{Ag}_2\text{O-}1\text{BaO}$

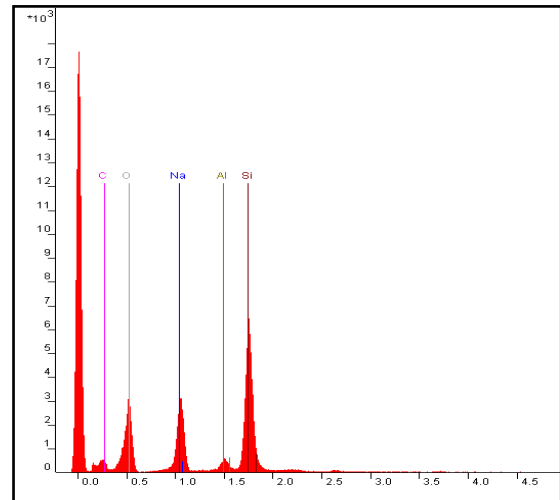
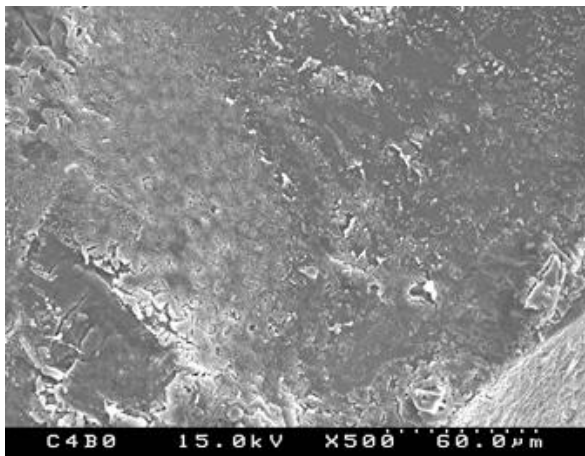
Резултатът от рентгенофазовия анализ на синтезираните материали (фиг. 13), показва че те са аморфни и отсъствие на кристализация в него при избраните условия на синтез.

Елементния състав на стъклото е доказан чрез рентгеново енергийно диспергиращ анализатор (EDXA), прикрепен към сканиращ електронен микроскоп (SEM). Установено е присъствието на основните елементите Si, Al и Na- фиг.14б и 15б.



Фигура 13. Дифрактограми на състав 1) $62\text{SiO}_2\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}3\text{Al}_2\text{O}_3$ и на състав 2) $59\text{SiO}_2\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}2\text{Ag}_2\text{O-}1\text{BaO}$

SEM изображението потвърждават аморфността на трикомпонентния състав $62\text{SiO}_2\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}3\text{Al}_2\text{O}_3$. Наблюдават се незначителни области на нехомогенност, по-силно изразени на повърхността (фиг. 14 а).



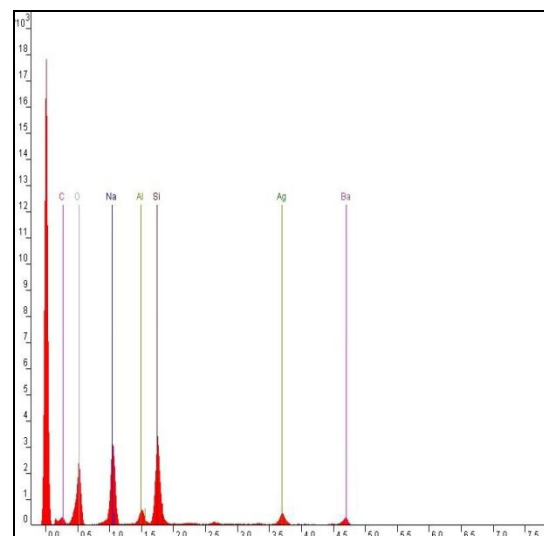
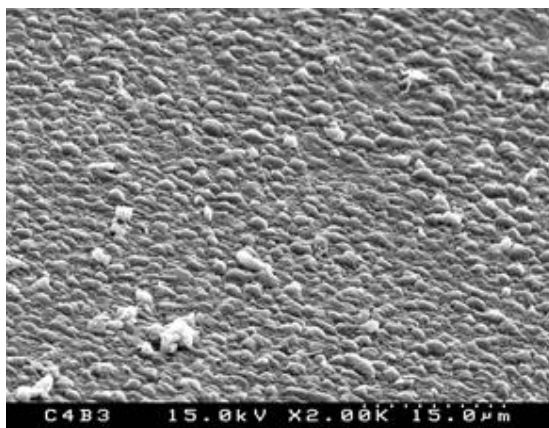
а)

б)

Фигура 14. SEM изображение а) на състав 1 и б) SEM-EDS спектър

Присъствието на Ag, който се смята за инициатор на процесите на кристализация е причина за промените, които се наблюдават в SEM изображението, независимо от присъствието на елементи ,като Ba и Al.

От SEM резултатите (Фиг.15) се вижда, че образецът съдържащ Ag и Ba демонстрира грапава повърхност с присъствие на хетерогенности (Фиг. 4а). Елементният анализ (Фиг. 15б) доказва присъствието на заложените в състава елементи, като това предполага, че наблюдаваните хетерогенности средно са с размери 2 µm на повърхността на образца съдържат предимно сребърните йони.



а)

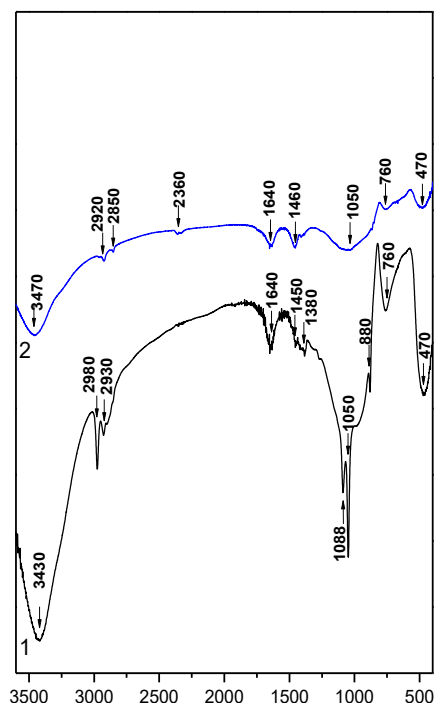
б)

Фигура 15. SEM изображение а) на стъкло със състав 2 и (б) SEM-EDS спектър на образца

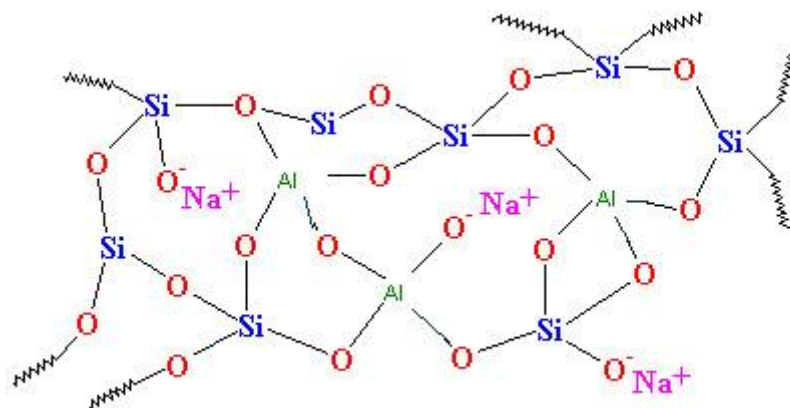
Идентификацията на отделните структурни единици в аморфната мрежа на стъклото реализирана с Инфрочервена спектроскопия (ИЧ) е показана на фигура 16. Наблюдават се основните характеристични пикове на отделните структурни единици

изграждащи мрежата на стъклото. Най-силната ивица при 760 cm^{-1} може да бъде отнесена към симетричните вибрации на Al-O връзката в $[\text{AlO}_4]$ тетраедър. Силната асиметрична вибрация на Si-O се проявява при 1100 cm^{-1} и е характерна за Si-O-Si връзката в $[\text{SiO}_4]$ тетраедъра.

Обобщаването на данните от структурните изследванията ни позволиха да предположим най-вероятната структурна конфигурация на стопеното трикомпонентно алкално-алуминатно стъкло от системата $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3$ (фиг. 17), където тривалентният алуминиев йон е заобиколен от кислородни атоми в тетраедрична координация под формата на $[\text{AlO}_4]$ структурни групи, свързани към $[\text{SiO}_4]$ тетраедрите и същият играе роля на мрежообразувател.



Фигура 16. ИЧ спектри на състави 1. $62\text{SiO}_2\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}3\text{Al}_2\text{O}_3$ и на състав 2. $59\text{SiO}_2\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}2\text{Ag}_2\text{O-}1\text{BaO}$



Фигура 17 Предполагаема структура на стъкловиден материал със състав 1-
62SiO₂-35Na₂O-3Al₂O₃.

In vitro разтваряне на неорганичния стъкловиден материал 62SiO₂-3Al₂O₃-35Na₂O

В разглеждания случай, отделните етапи на процеса разтваряне на материал със състав 62SiO₂-3Al₂O₃-35Na₂O най-вероятно протича по следната схема:

Етап 1-обмяна на Na⁺ катиони от стъкловидната мрежа и H⁺ или H₃O⁺ от разтвора



Етап 2 разкъсване на Si-O-Si връзките и образуване на слой обогатен на разтворими-Si (OH)₄ силанолни групи на граничната повърхност стъкло/разтвор



Етап 3 кондензация и реполимеризация на силанолните групи на стъкловидната повърхност

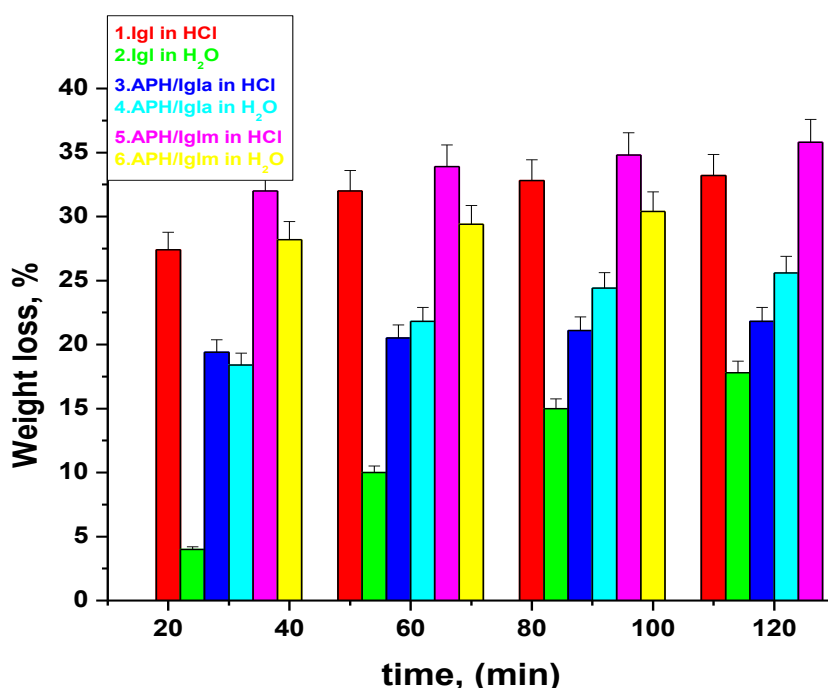


Фигура 18. Схема на разтваряне на силикатен стъкловиден материал

За да установим дали процесът на разтваряне на изследваната тройна композиция е рН зависим проследихме промяната на масата ѝ в две физиологични среди. Методиката, която използвахме е за определяне на кинетиката на разтваряне чрез загуба на маса за единица време. Продължителността на теста е 120 min в среди на

дестилирана вода и 0.1M HCl. Това са стандартни среди за изследване на in vitro поведение на моделни лекарствени системи.

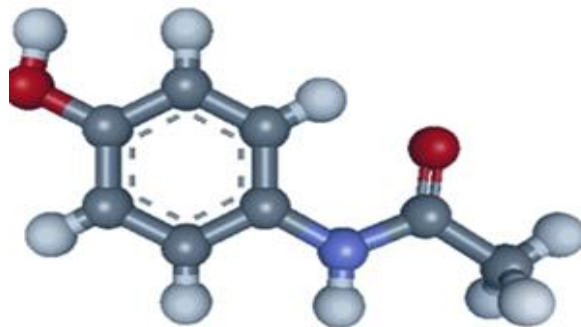
Резултатите, които получихме показват много различно поведението на стъкловидния материал в 0.1 M HCl и в дестилирана вода (фиг.19, червени и зелени стълбчета). Аморфният материал се разтваря бързо в 0.1 M HCl (червени стълбчета), като максимумът на разтвореното количество се достига след 60 минути. За разлика от това, процесът във вода (зелени стълбчета) продължава бавно и равномерно. Като крайното количество на 120-ата минута разтворен материал във водата е около 1,8 пъти по-ниско от това в 0.1 M HCl.



Фигура 19. In vitro поведение на стъкловидния материал.

1.1. Създаване на моделните лекарствени системи с носител със състав $62\text{SiO}_2\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}35\text{Na}_2\text{O}$ и лекарствено вещество – Acetaminophen

Изборът на моделно лекарствено вещество Acetaminophen е мотивиран от това, че е Ацетаминофенът (известен също като (Paracetamol)) е широкодостъпен аналгетик и антиперик, който се разпределя бързо и равномерно в тъканите . Той се прилага перорално и има бионаличност, варираща от 70 до 90% и кратък плазмен полуживот, вариращ от 1,9 до 2,5 часа. Това го прави подходящ, като моделно вещество, за изследване на поведението на лекарствен носител чрез промяната в профила на освобождаване на лекарството.



Фигура 20. Структура на ацетаминофен -hydroxyacetanalide - $C_8H_9NO_2$ [206].

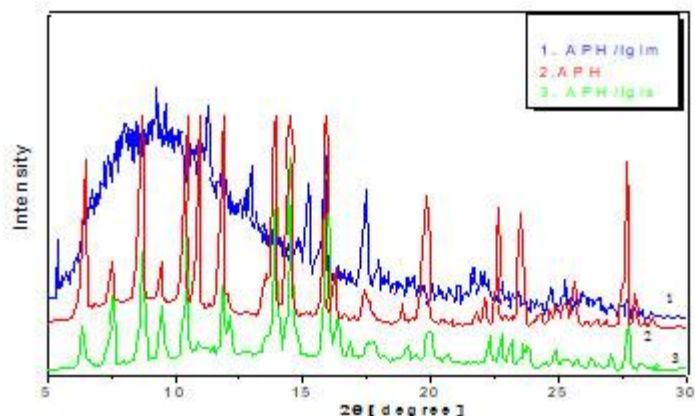
За създаване на моделна лекарствена система с лекарствено вещество – Acetaminiphen е използвана техниката „solvent deposition“. Получените твърди дисперсии се определят, като лекартвени адсорбати. Основните предимства, на тази техника са свързани с промяна на скоростта на разтваряне на лекарството чрез нанасянето му върху омокрена повърхност на адсорбента. Тази техника е известна още, като отлагане от разтвор. Механизмът на освобождаване на лекарството вещество от получената лекарствена система се осъществява чрез освобождаване само на не адсорбираното лекарство от повърхността на неразтворимия носител (в случая стъкловиден материал).

1.2. Структура и *in vitro* характеристики на моделните лекарствени системи с носител стъкловиден материал със състав $62SiO_2-3Al_2O_3-35Na_2O$ и лекарствено вещество – Acetaminophen

Получените лекарствени адсорбати, както са описани в т.1.1 се охарактеризирани чрез споменатите по-горе техники X-ray дифракция, ИЧ, профил на *In vitro* разтваряне и равновесна разтворимост (equilibrium solubility).

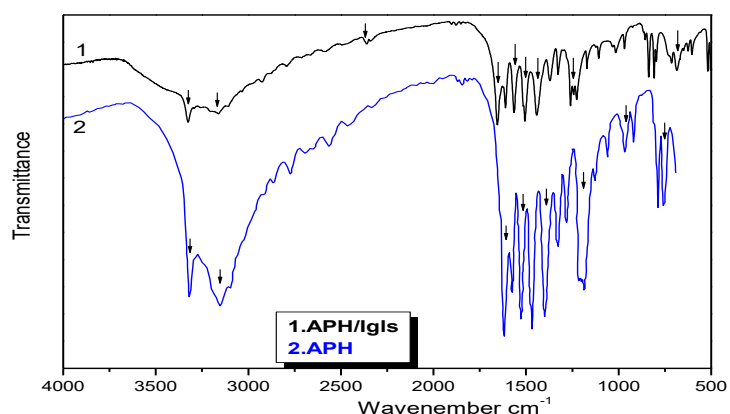
Структурни характеристики на моделните лекарствени системи APH/IgI

Данните от X-ray дифракцията са представени на фиг.23. На тях присъстват четири от петте характерни дифракционни максимуми за чистия APH при 2θ -15.83, 18,91, 23,50 и 27,57 (фиг. 23, крива 3). Този резултат показва много добро съответствие с данните от базата данни на ICDD. На линии 1 и 3 са представени съответните дифракции на двете моделни лекарствени системи: Iglm- физична смес (синя) и IglS- адсорбат (зелена). Синята линия (Iglm) показва отсъствие на три от дифракционните максимуми при 2θ – 18.91, 23.50 и 27.57, което е доказателство за намаляване на кристалността на APH по време на получаването на физичната смес.



Фигура 23. Дифрактограми на: 1) физична смес APH/IgIm; 2) APH; и 3) лекарствен адсорбат APH/IgIs.

Върху ИЧ спектъра на фиг. 24 присъстват основните абсорбционни ивици характерни за чистото лекарствено вещество APH (фигура 24, линия 2) в спектралния диапазон на $3500\text{--}650\text{ cm}^{-1}$. Например синия спектър показва слаби линии между 2000 и 1700 cm^{-1} , които са характерни за ароматните съединения връзки и най-характерната при 3035 cm^{-1} , която се дължи на ароматната връзка $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ налична само при Ацетаминофена. Други ключови пикове включват разтягане на O--H и на първичния амид N--H около 3325 cm^{-1} . Карбонилната група C=O , която присъства около 1653 cm^{-1} , вторичния амид N--H около 1555 cm^{-1} и разтягането на двойната връзка в пръстена C=C , която се явява близо до 1609 cm^{-1} и вибрациите в областта $1259\text{--}1104\text{ cm}^{-1}$ на C--N/C--O , присъстват в спектъра. От спектралните данни може да кажем, че при рентгеновата дифрактограма на APH/IgIs са налични основните кристални пикове за необработения APH.



Фигура 24. ИЧ спектри на лекарствения адсорбат (1) и APH (2).

***In vitro* характеристики на моделните лекарствени модели.**

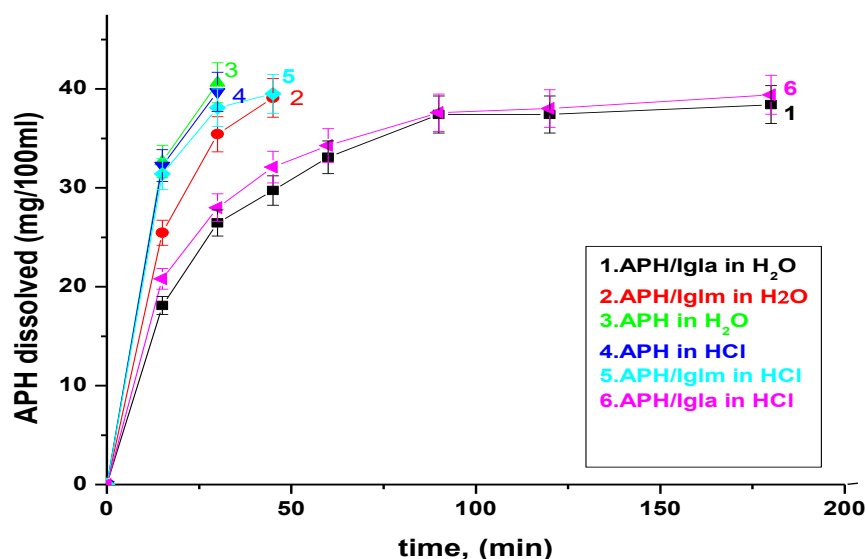
Важно е при провеждане на теста за определяне на разтварянето на лекарственото вещество влияние да оказват само скоростта на разбъркване и разтворимостта на продукта. Накрая резултата се регистрира, като математически профил с форма, която е резултат от три последователни *in vitro* разтворими опита. Получените резултати се представени в графична зависимост време/количество разтворен APHmg/100ml на фигура 25. Беше направен и предварителен бърз скрининг на свойствата на разтваряне на лекарственото вещество APH в моделите с аморфен стъкловиден носител-Igl (таблица 5).

Профилите на *in vitro* разтваряне, получени в 0,1 М HCl и във вода, са представени на фиг. 25. Резултатите показват, че: (i) APH се разтваря напълно от всички проби и в двете среди в интервал от 15 до около 90 минути; (ii) разтварянето на APH зависи от вида на пробата и не зависи от естеството на средата за тестване; (iii) профилът на лекарствения адсорбат е най-нисък и общото количество лекарство се освобождава в рамките на 90 минути; скоростта на разтваряне е приблизително 3 пъти по-малка от тази на нетретираното лекарство.

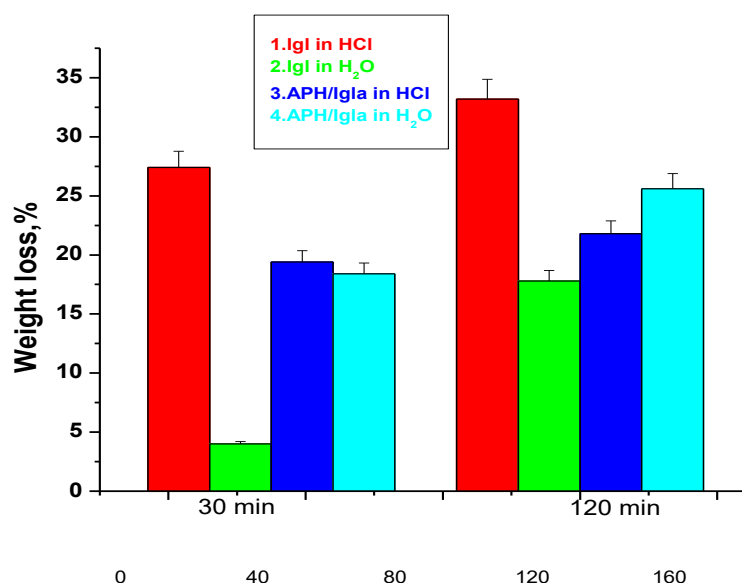
Таблица 5. Данни за *In situ* разтворимост и равновесна разтворимост

<i>APH/Igl модели</i>	<i>Лекарствено натоварване (mg/100ml)</i>		<i>Равновесна разтворимост (mg/ml)</i>	
	<i>HCl</i>	<i>H₂O</i>	<i>HCl</i>	<i>H₂O</i>
<i>нетретиран APH</i>	<i>6.6 ±0.09</i>	<i>6.2 ±0.03</i>	<i>19.42±0.02</i>	<i>18.65±0.15</i>
<i>APH /IglS (сорбат)</i>	<i>5.7±0.1</i>	<i>5.8 ±0.07</i>	<i>16.43±0.02</i>	<i>16.0 ±0.15</i>
<i>APH /Iglm (физ. смес)</i>	<i>6.97±0.1</i>	<i>6.74 ±0.11</i>	<i>20.19±0.06</i>	<i>19.6±0.05</i>

Установихме, че APH има значително влияние върху устойчивостта на Igl. Крайната загуба на тегло на лекарствения адсорбат е значително по-малка от тази на нетретирания стъкловиден носител и в двете среди (фиг. 26). По-високата стойност на загубата на маса на адсорбата във вода, отколкото в 0.1 М HCl, се дължи на факта, че APH е по-разтворим във вода, отколкото в киселинна среда.



Фигура 25 Профили на *in vitro* разтваряне на APH и лекарствните модели



Фигура 26. Сравняване на поведението на разтваряне на стъкловидния материал и лекарствните модели

1.4. Третиране на отпадни води чрез стъкловиден материал със състав $59\text{SiO}_2\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}35\text{Na}_2\text{O-}2\text{Ag}_2\text{O-}1\text{BaO}$

Водата от природните източници се оценява въз основа на критерии, дали е годна за пиене т.е. да задоволи биологичната необходимост на човека, като средство за неговото съществуване. Освен за битови нужди водата става обект на потребление, като работна среда, топлоносител или охладител, работно тяло в редица производства. Необходимостта да се осигури вода със зададени качества за конкретните потребители били те битови или промишлени налага въвеждането на комплекс от процеси за

обработка и третиране само на природните води, така че да се изменят нейните свойства и да удовлетворят изискванията на потребителите. Водата е благоприятна среда за развитието на многочислени прости и сложни организми, които влияят върху процесите на нейното пренасяне, обработване и потребление. В природните води наред с вирусите, бактериите и др. микроорганизми се съдържат още водорасли и животински организми. Те не само се намират в нея, но могат и да се размножават. Бактериите и другите водни форми на живот могат да се появят, когато прясната вода циркулира и обмива охладителните кули, резервоари, плувни басейни и напоителни системи. Появата на бактериите и другите водни организми могат да се окажат значителен проблем свързан с хигиената.

Като водотретиращ агент е предложен стъкловиден материал в подходящ гранулометричен размер, като целта е в състава му да фигурира поне един йон с доказано антимикробно действие. Правилният подбор на състава на стъклото, подходящ избор на експерименталните условия са важна предпоставка за прилагането на една нова технология за обработка на питейни, битови и промишлено отпадни води и води за конкретни технологични цели. Възможността за използване на някои свойства на металните йони и реализирането им с помощта на контролирано освобождаващите материали е начин за микробиологично третиране на питейни, битови и технологични води.

Основната цел, при използването на агенти за химично и микробиологично третиране на водата е те да не действат токсично върху живите организми да нямат мирис и вкус, да са в малки концентрации, да са устойчиви на съхранение и да не разрушават материалите и съоръженията, в които се използват.

Третиращият ни агент представляват водоразтворимо стъкло съдържащо едновалентен сребърен йон, който е един от компонентите на стъклото. Доказано е, че дори малки количества сребро са достатъчни за получаването на стъкла имащи отлични бактерицидни характеристики .

Основен показател за качеството на водата е степента на кислородна наситеност. Разтвореният кислород се съдържа в природната вода като молекули O_2 . На неговото съдържание във водата влияят две групи противоположно действащи процеси: едните увеличават концентрацията на кислород, като поглъщането на кислород от атмосферата, отделянето на кислород от водната растителност в процеса на фотосинтезата и вливането във водоемите на дъждовните и снежни води, а процесите, които намаляват неговата концентрация са потреблението на кислород от различните организми на ферментацията, гниенето на органичните отпадъци, окислителните реакции и т.н.

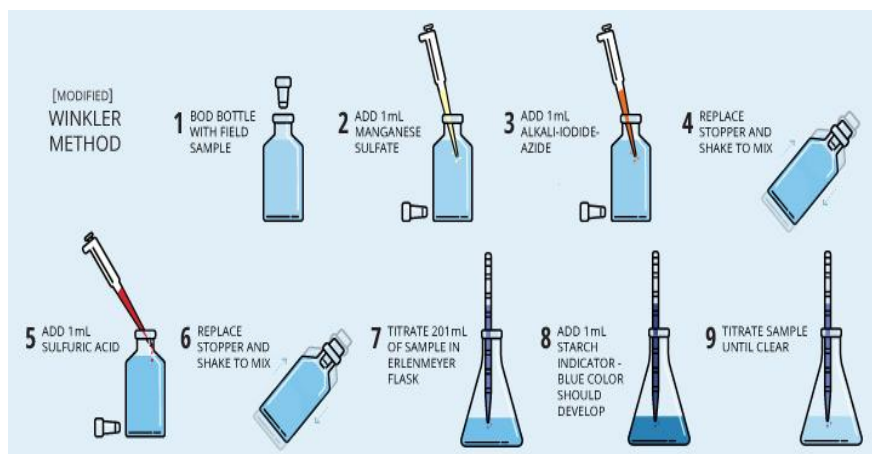
Съдържанието на кислорода има значение при оценката на качеството на повърхностните води, някои дъждовни и нечисти води от канала, при оценка на контрола

на работата след биологичното пречистване, а също така и при изследването на корозионното въздействие на водата.

1.5. Определяне съдържанието на разтворения кислород. Опитна постановка и получени резултати

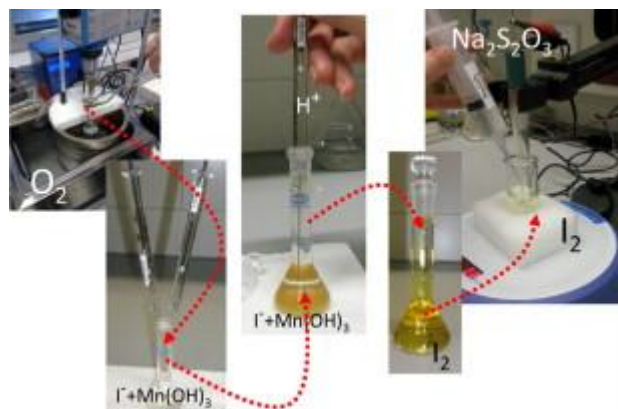
За определяне нивото на разтворения кислород се използва йодометричен метод, предназначен за лабораторни условия. Това е метод за титруване разработен от унгарския аналитичен химик Лайош Уинклер- Winkler през 1888 г. Количеството кислород в проба вода от определено място описва състоянието на водното местообитание.

Методът измерва количеството разтворен кислород във водата. Той добавя химикали към водните проби, за да реагира с кислорода, образувайки киселинен разтвор. Количеството неутрализиращо средство, необходимо за неутрализиране на киселината с титруване, показва колко е бил кислородът в първоначалната проба. Методът за титруване на Winkler е представен схематично на фиг. 27. Кислородът се фиксира с добавянето на химикал така, че пробата вода да не е изложена на допълнителен източник на кислород.



Фигура 27. Схема на пробовземане и фиксиране на кислорода

За да се определи съдържанието на кислород в първоначалната проба, част от водата с фиксиран кислород се титрува, за да се неутрализира киселината. В нова колба 201,0 ml от пробата се титруват с натриев тиосулфат до бледо сламен цвят. При титруването всеки ml натриев тиосулфат се равнява на 1 mg/L съдържание на разтворен кислород (фиг. 28).



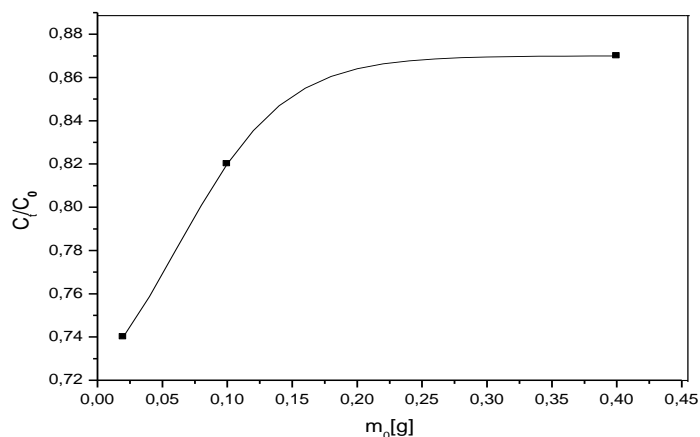
Фигура 28. Титруване на пробата с $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Експериментът е планиран, така, че да се прилагат различни количества от стъкловидния грис с гранулометрия от 0,2 mm за третирането на отпадни води, при определени температури и за определено време. Резултатът от определянето на кислорода се изразява в mg на 1 литър вода, а понякога в проценти кислород отнесен към неговата равновесна концентрация.

Първата група резултати са представени на табл. 7 и фиг. 29. От представените резултати в таблицата е построена графичната зависимост количество стъкловиден материал в [g], което е произволно избрано към отношението C_t/C_0 , което е количество разтворен кислород към началното количество кислород в [mg/l].

Таблица 7. Данни за количество разтворен кислород отнесен към количество стъкловиден материал

Стъкло в (g)	C_t/C_0 [mg/L]
0.02	0.63
0.1	0.82
0.4	0.87



Фигура 29. Графична зависимост на резултатите от таблица 7 m_0 [g] – маса на стъкловидния материал - $C_t/C_0 - p.O_2^{cp}/pO_2^H$

Наблюдава се нелинейна зависимост между количеството третиращ агент и съотношението разтворен кислород/начално количество O_2 . От графиката се вижда, че с увеличаване на грамовете използван аморфен реагент се увеличава и разтворения кислород.

Таблица 8. Промяна на съотношението C_0/C_t в зависимост от количеството третиращ агент в [g].

Стъкло в (g)	C_0/C_t
0.05	1.34
0.1	2
0.2	4.27

Това, което прави впечатление от данните , представени в обобщената таблица 9 е, че максималното количество разтворен кислород 4.27 mg/l е постигнат при използвано количество стъкловиден реагент от 0,2 g. Това количество разтворен кислород показва, по-малко консумация на O_2 ,което означава силен антимикробен ефект.

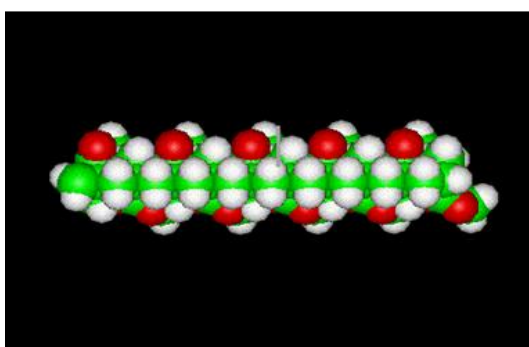
Таблица 9. Обобщени резултати за количеството разтворен кислород в зависимост от количеството третиращ агент в [g].

$T^{\circ}C$	C_0 [mg/l]	C_k [mg/l]	C_0-C_k [mg/l]	m_0 [g]	Изчислено съдържание на Ag (3 % от всяко количество) [g]
21	12.13	8.99	3,14	0,02	0.0006
25.5	10.1	8.76	1,34	0,05	0.0015
24.5	11.2	9.2	2	0,1	0,0030
20.5	11.46	7.19	4,27	0,2	0.0060
24	9.89	8.5	1,39	0,4	0.0120

2. Зол - гел синтез и охарактеризиране на аморфни материали в системата SiO_2 (TEOS) - Methylmethacrylate (MMA)

2.1. Синтез и структура на материали в системата TEOS – MMA.

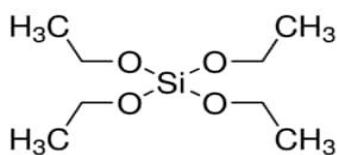
Чрез зол-гел метод са получени нови аморфни силиций съдържащи материали в системата TEOS - MMA. Органичната компонента е акрилат (MMA). Акрилатите под формата на акрилатни мономери са семейство полимери структурно подобни на винил полимера. Те са естери съдържащи винилна група и два въглеродни атома свързани помежду си с двойна връзка, които директно са прикачени към карбонилен въглерод. Някои от тях имат допълнително прикачена метилова група към алфа въглерода и се наричат метакрилати (фиг. 31).



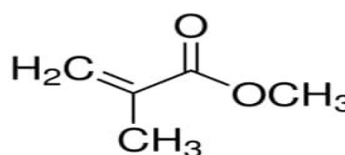
Фигура 31. Модел на молекулата на Methylmethacrylate (MMA)

Химичните и структурни формули на използваните реактиви са следните:

- Тетраетилортосиликат (TEOS) $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ на фирма MERCK с Моларна маса = 208,33g/mol и Относително тегло $0.933\text{g}/\text{cm}^3$ (фиг. 32.);
- Метилметакрилат - Methylmethacrylate (MMA), на фирма MERCK, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}_3$, contains $\leq 30\text{ppm}$ МЕНQ, as inhibitor 99% stabilized. Молекулно тегло = 100,12 (фиг. 32);



TEOS- $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$



Methylmethacrylate (MMA)

Фигура 32 Структурни формули на основните компоненти

- Солна киселина (HCl) 36% на фирма Promark Chemicals;
- Ethanol, Ethyl alcohol -96% на фирма MERK, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Моларна маса= 46.07

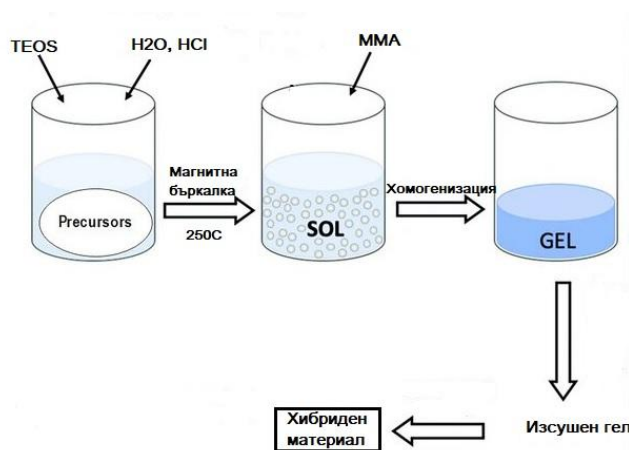
За да се проследи влиянието на всеки един от компонентите върху структурните и морфологични особености на геловите са синтезирани няколко образеца, чиито състави са представени в Таблица 10.

Таблица 10. Синтезирани състави от системата TEOS - MMA

Обозначение	TEOS, ml	HCl, ml	H ₂ O, ml	MMA, ml
5 мас.% MMA	9,5	2,5	2,5	0,5
10 мас.% MMA	9,0	2,5	2,5	1,0
15 мас.% MMA	8,5	2,5	2,5	1,5
20 мас.% MMA	8,0	2,5	2,5	2,0

Използвано е следното молно съотношение – TEOS : H₂O : HCl = 4 : 1 : 1.

Схемата, по която са получени материалите е посочена на фиг. 33



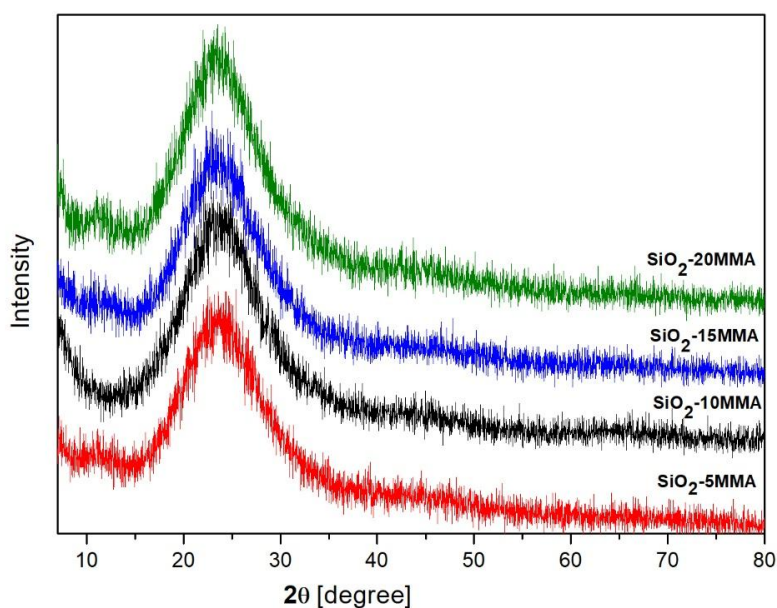
Фигура 33. Схема на получаване на материали от системата SiO₂-MMA.

Синтезираните гелове се оставят да стареят на атмосферни условия при стайна температура до пълното им изсушаване. За да се проследи влиянието на концентрацията на органичната съставка MMA върху хомогенността, морфологията и структурата на синтезираните образци са използвани следните техники за охарактеризиране – РФА, СЕМ, ИЧ. На избрани образци са проведени и допълнителни анализи, като:

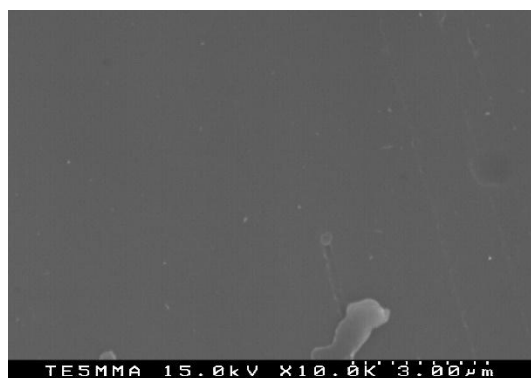
- **АСМ – (AFM)** – Atomic Force Microscope (Multimode, NanoscopeIII, Digital instrument), използвана е силициев кантилевър с резонансна честота 134.668 KHz;
- **Ядрено магнитен резонанс ²⁹Si solid-state NMR**, спектрите са записани при 79,49 MHz (9,4 T) 40 μs ¹H 90° пулса, скорост на въртене 50KHz и 60 секунди закъснение; ¹³C CP/MAS NMR спектрите са записани при 100,62 MHz, 4.0 μs ¹H 90° пулса, скорост на въртене 7.0 KHz и 4 секунди закъснение; Bruker Avance 400 spectrometer.

На фиг. 34 са представени дифрактограмите на синтезираните хибридни материали в системата SiO₂ (TEOS)-MMA. Дифракционните спектри на четирите гела са напълно аморфни и при четирите концентрации на MMA, като аморфно хало е наблюдавано при ~ 23 2θ deg.

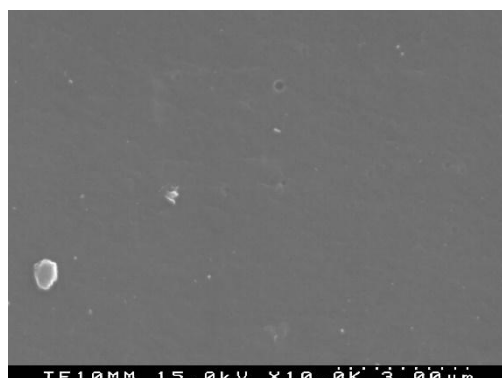
СЕМ изображения на получените гелове от системата TEOS-MMA са представени на фигура 35. Топографията показва, безпореста структура с аморфна повърхност. По повърхността на гелове с концентрация на MMA 5% и 10% се наблюдават малки единични агломерати с размери 0.6 μm до 1.5 μm (фиг. 35 а и б). Напълно прозрачен е образецът на модифицирания гел TEOS-15%MMA (фиг. 35в). Гелът с 20% MMA се отличава с едно уплътняване, в резултат на което повърхността му изглежда матова (фиг. 35г).



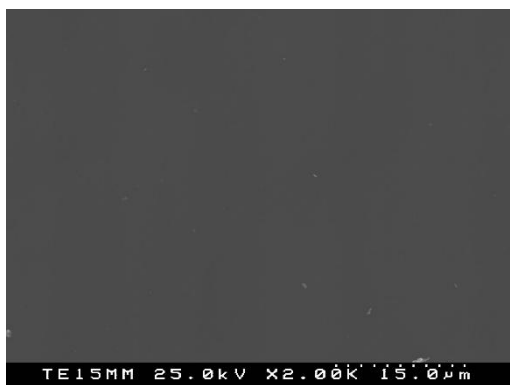
Фигура 34. Дифрактограми на гелове синтезирани с различни концентрации на MMA.



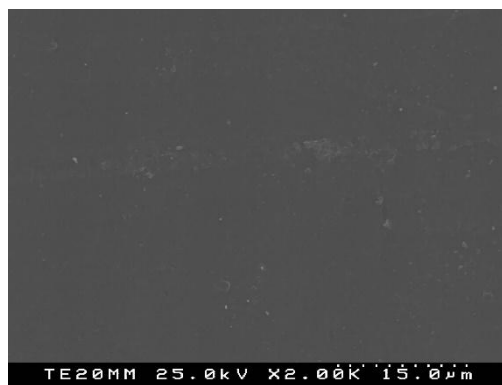
а



б



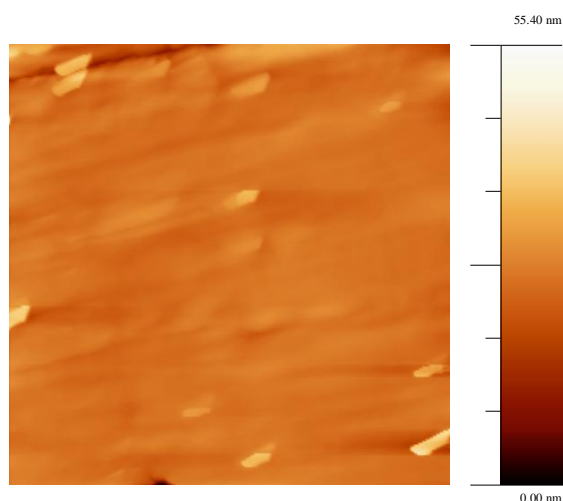
В



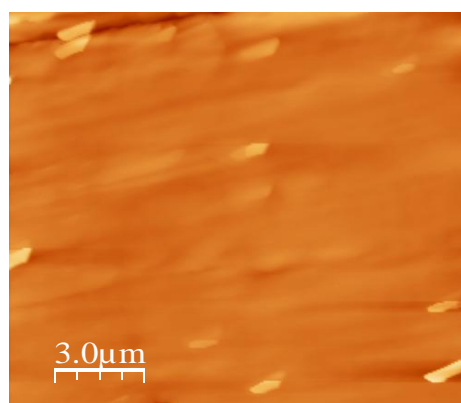
Г

Фигура 35 СЕМ изображения на материалите в системата TEOS-MMA: а) 5% MMA, б) 10% MMA, в) 15% MMA и г) 20% MMA.

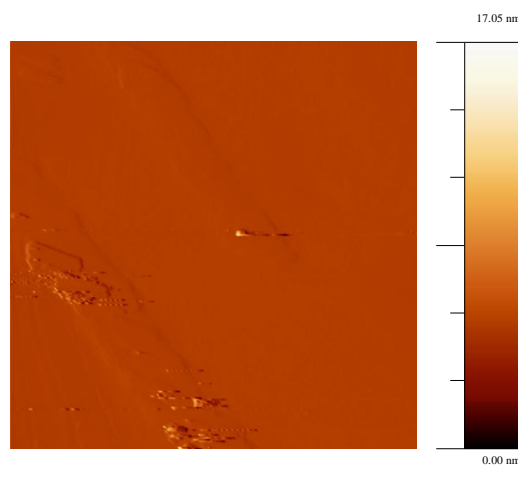
Изследвана е повърхностната морфология на материалите съдържащи 5% MMA и 20% MMA чрез АСМ (фиг. 36в).



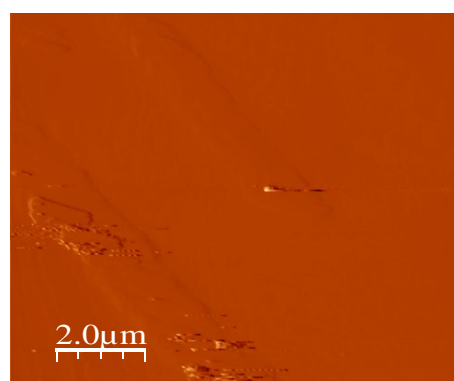
а) 3d изображение на 5% MMA



б) 2d изображение на 5% MMA



а) 3d изображение на 20% MMA

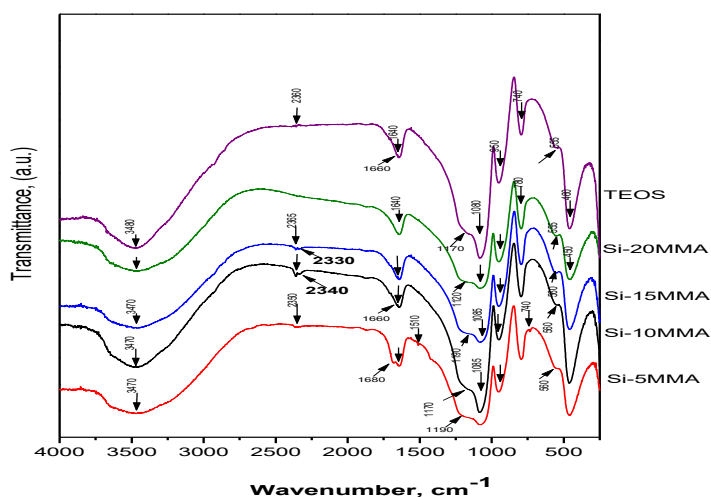


б) 2d изображение на 20% MMA

Фигура 36. АСМ изследване на гели модифицирани с 5% и 20% MMA а) 3d изображение и б) 2d изображение.

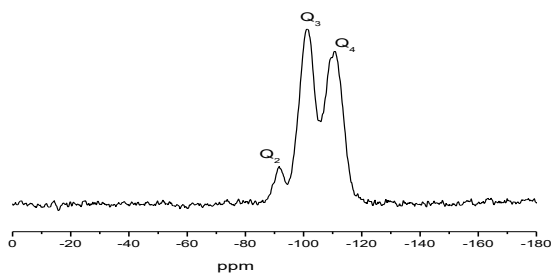
На фигура 37 са представени ИЧ спектрите на синтезираните гели от системата TEOS-MMA. При чистия силициев гел, пикът 740 cm^{-1} е силен и е типичен за SiO_4 групите,

а ивицата при около 950 cm^{-1} отговаря на Si-OH връзките. При пробите синтезирани с различни количества MMA и постоянно количество на HCl интензивният пик при 740 cm^{-1} се измества към 780 cm^{-1} , а този при 950 cm^{-1} се запазва. Добре са изразени и абсорбционните ивици, характерни за $[\text{SiO}_4]$ тетраедрите, като при модифицираните гели се изместват от 460 cm^{-1} $\delta_{\text{as}}[\text{SiO}_4]$ към по-ниските стойности на вълновото число (450 cm^{-1}). Забелязват се широки ивици в интервала $3460\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, които са характерни за асиметричните валентни колебания на (ν_{as}) на – OH групите, както и валентните симетрични колебания (ν_{s}) на H-O-H връзките. Линията около $\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ е характерна за асиметричните валентни колебания (ν_{as}) на мостовите връзки Si-O-Si, и в този случай тя е изместена при $1170\text{-}1190\text{ cm}^{-1}$. Интензивната ивица при $1080\text{-}1085\text{ cm}^{-1}$ отразява измененията на валентните асиметрични колебания $\nu_{\text{as}}[\text{Si-O-Si}]$ в $[\text{SiO}_4]$ тетраедъра.



Фигура 37. ИЧ спектри на модифицираните гели на TEOS с 5, 10, 15 и 20% MMA.

Основните силни линии за MMA, по литературни данни са: 1) 1635 cm^{-1} , която съответства на валентните колебания на двойната връзка (C=C) на алкеновата част на молекулата; и 2) $1150\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ тук е силната абсорбция от валентните колебания на естерната група C-O.

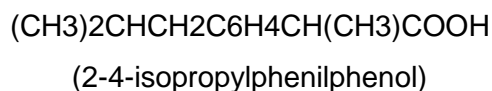
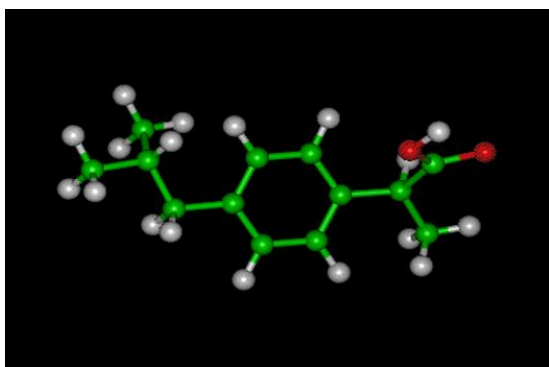


Фигура 38. ЯМР спектър на ^{29}Si на модифициран гел TEOS- 5% MMA

^{29}Si CP/MAS NMR спектър на материал TEOS-5MMA е представен на фигура 38. В спектъра се проявяват три вида силаноли, т.е. начални силаноли (Q_2 -91 ppm), единични силаноли (Q_3 -101 ppm) и силоксанови групи (Q_4 -110 ppm) (фигура 38), характерни за аморфния силициев гел. Това се потвърждават от рентгеновата дифракция (фигура 34), който показва силен широк сигнал, между 15 и 30 (2θ), което показва, че полученият модифициран гел е аморфен и че не се е появила кристална структура.

2.2. Химична и биофармацевтична характеристика на лекарственото вещество *Ibuprofen*

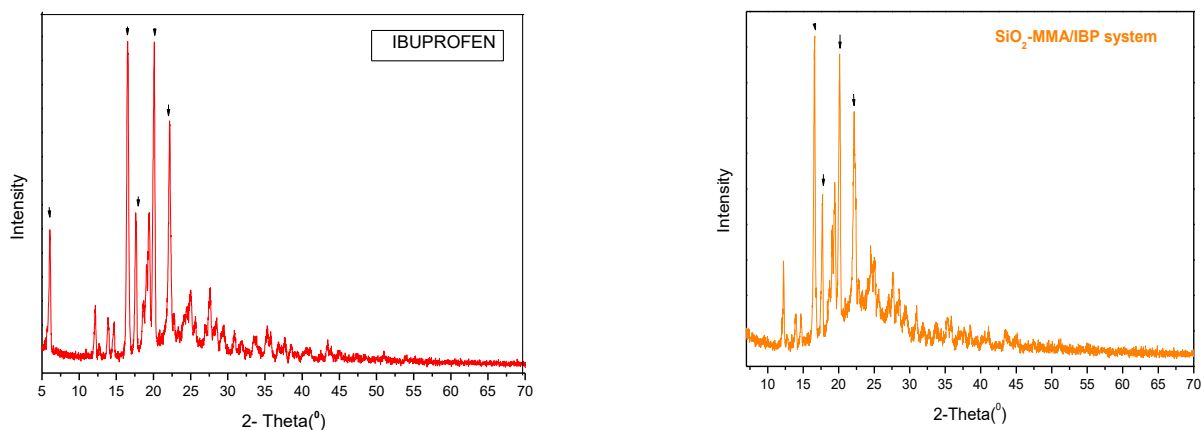
В настоящата дисертационна работа Ибупрофенът (*Ibuprofen*, IBP) (фиг. 40), е избран като моделно лекарствено вещество за получаване на лекарствени системи с изменено освобождаване. Причината за неговия избор е, че то е широко използван медикамент в ежедневието ни и са известни неговите биофармацевтични характеристики. Ибупрофенът е бял кристален прах с температура на топене $75-78^\circ\text{C}$, практически неразтворим във вода, стабилен при обикновени условия.



Фигура 40. Модел на молекулата на *Ibuprofen* [223].

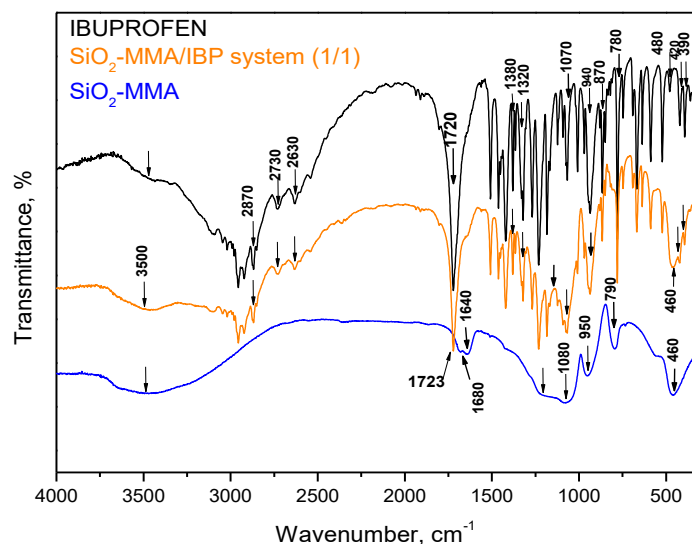
2.3. „Solvent deposition“ техника за получаване на моделни системи (адсорбати) с носител TEOS-MMA и лекарствено вещество *Ibuprofen*.

Твърдата дисперсия (SD) е една от най-широко използваните техники за подобряване на разтворимостта и скоростта на разтваряне на слабо разтворими във вода лекарства. При техника „Solvent depositor“, лекарственото вещество се разтваря в подходящ органичен разтворител и се смесва със съответния носител в ротационен вакуум изпарител. Сместа, разтворено активно вещество и носител едновременно се разбъркват и органичният разтворител се изпарява при определена температура, при което лекарственото вещество се отлага (адсорбира) равномерно върху повърхността на носителя.



Фигура 41. Дифрактограми на чист IBP (а) и адсорбат от системата SiO₂-MMA/IBP (б).

Фигура 41а показва рентгенограмата на лекарствената субстанция – IBP, откъдето се вижда, че то е с кристална структура и основните дифракционни линии при 2θ са: 6.11, 16.61, 17.61, 20.16 и 22.34. Фигура 41б, представя дифрактограмата на лекарствения адсорбат.



Фигура 42. Сравнение на ИЧ спектрите на чист IBP, SiO₂-MMA и SiO₂-MMA/IBP адсорбат 1/1(w/w).

На фигура 42 са показани ИЧ спектрите на чист IBP (черен цвят), на аморфния носител SiO₂-MMA (син цвят) и на лекарствения адсорбат (SiO₂-MMA/IBP- оранжев цвят). Разграничават се две интересни области в спектъра - от 500 до 1500 cm⁻¹ и около 3500 cm⁻¹. Във всички спектри се забелязват ивици между 3500 - 3000 cm⁻¹, които се свързват с валентните колебания на водата. От спектъра на синтезирания гел (синята линия) се вижда, че при него присъстват основните ивици, а именно: характерната линия при 950

cm⁻¹ в ИЧ спектъра, която се дължи на колебанията на свободните Si-OH групи на повърхността на аморфния материал. Линията при 790 cm⁻¹ е свързана със симетричните Si-O-Si връзки. Вижда се също, че рамото при 1080 cm⁻¹, съответстващо на асиметричните валентни колебания на мостовите Si-O-Si връзки, както и при 460 cm⁻¹, получена от колебанията на [SiO₄] тетраедрите. Интересно, е че тя присъства в спектър на SiO₂-MMA/IBP адсорбата. Това е доказателство за взаимодействието между молекулите на IBP и аморфния носител SiO₂-MMA. В спектърът на IBP има силни ивици на органичните групи, като най-характерната е тази при 1720 cm⁻¹, свързана с карбонилната група C=O. За разлика от областта 500 до 1000cm⁻¹, където профила на спектъра на лекарствената система е много близък до профила на аморфния носител.

В ИЧ спектрите на адсорбатния модел и нетретирания IBP над 2000 cm⁻¹ се наблюдават две слаби линии при 2730 cm⁻¹ и 2630 cm⁻¹ (фиг. 42). Те могат да се отнесат към O-H деформационните колебания, характерни за водородно-свързаните димери на карбоксилната киселина в молекулата на IBP.

2.4. In vitro характеристики на моделни системи с носител SiO₂-MMA и лекарствено вещество Ibuprofen

➤ *Равновесна разтворимост (equilibrium solubility) на SiO₂-MMA / IBP 1/1 (w/w) моделни лекарствени системи - адсорбати.*

Изследваната равновесна разтворимост е един от най-прилаганите фармакологични анализи поради постоянните условия при, които се провежда и неговата реална продължителност (30 часа).

Таблица 11. Данни за равновесна разтворимост (wt%.)

Среда Означение	pH 6,8	H ₂ O	0.1 M HCl
SiO ₂ -5MMA/IBP	22.6%,	2.6%	1.5%
SiO ₂ -10MMA/IBP	24.7%,	2.7%	1.9%
SiO ₂ -15MMA/IBP	25.5%	2.6%	1.75%
SiO ₂ -20MMA/IBP	24.7%	2.9%	1.89%
Pure Ibuprofen	25.2%	1.54%	2.0%

Получените резултати потвърждават факта, че IBP се отнася към групата на малко разтворимите лекарствени препарати (данните за разтворимост във вода).

➤ *In vitro изследване.*

➤ UV – спектрофотометрично измерване на концентрацията на ибупрофена

Концентрацията на ибупрофен се определя спектрофотометрично (спектрофотометър Hitachi U-1100, Japan) в UV - област при $\lambda = 264 \text{ nm}$ срещу съответната среда с присъствие на всички компоненти без определяния.

Резултатите от *in vitro* разтварянето на IBP от получените лекарствени адсорбати SiO₂-5MMA/IBP и SiO₂-20MMA/IBP съотношение лекарство/ аморфен носител е 1/1,(w/w) са представени в таблици 12 и 13.

Може да се отбележи, че и при двете лекарствени системи освобождаването на IBP в среда с рН 6.8 е завършило до 60 минути, като за системата SiO₂-5MMA/IBP това време е почти на 30 минути. Тук наблюдаваме едно по-бързо освобождаване в сравнение с чистия IBP (табл.14).

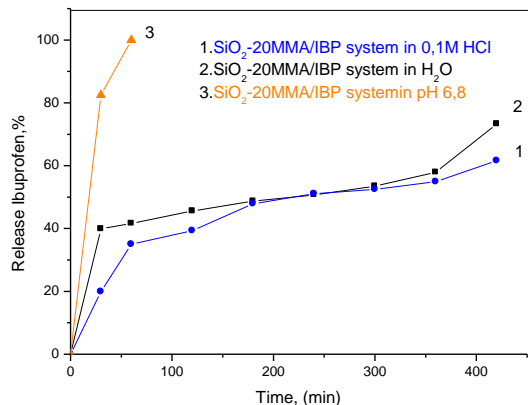
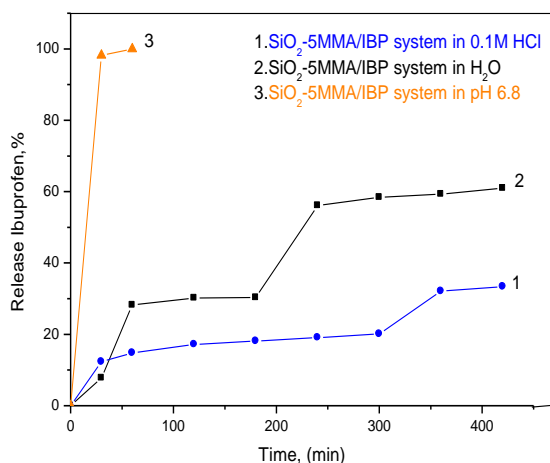
Таблица 12. Резултати за системата SiO₂-5MMA/IBP (1/1, w/w).

Време (min) \ Среда	30	60	120	180	240	300	360	420
рН 6.8	99.8%	100%	-	-	-	-	-	-
H ₂ O	7.8%	28.2%	30.2%	30.3%	56.1%	58.4%	59.3%	61%
0.1 M HCl	12.3%	14.8%	17.2%	18.1%	19.1%	20.4%	32.3%	33.4%

Таблица 13. Резултати за системата SiO₂-20MMA/IBP (1/1, w/w).

Време (min) \ Среда	30	60	120	180	240	300	360	420
рН 6.8	82.5%	100%	-	-	-	-	-	-
H ₂ O	39.9%	41.6%	45.6%	48.7%	50.7%	53.5%	65.9%	73.3%
0.1 M HCl	19.9%	35%	39.3%	47.9%	51.1%	52.5%	54.9%	62.3%

Графичните зависимости на разтваряне в проценти на IBP от лекарствената система в трите изпитвани физиологични среди са представени на фигура 43а и 43б. Видът на профилите на освобождаване във вода и 0.1 M HCl на лекарствената система SiO₂-5MMA/IBP (1/1, w/w) фиг.43а може да се раздели на два периода до 180 мин. и след 180 мин. до 420 минути.



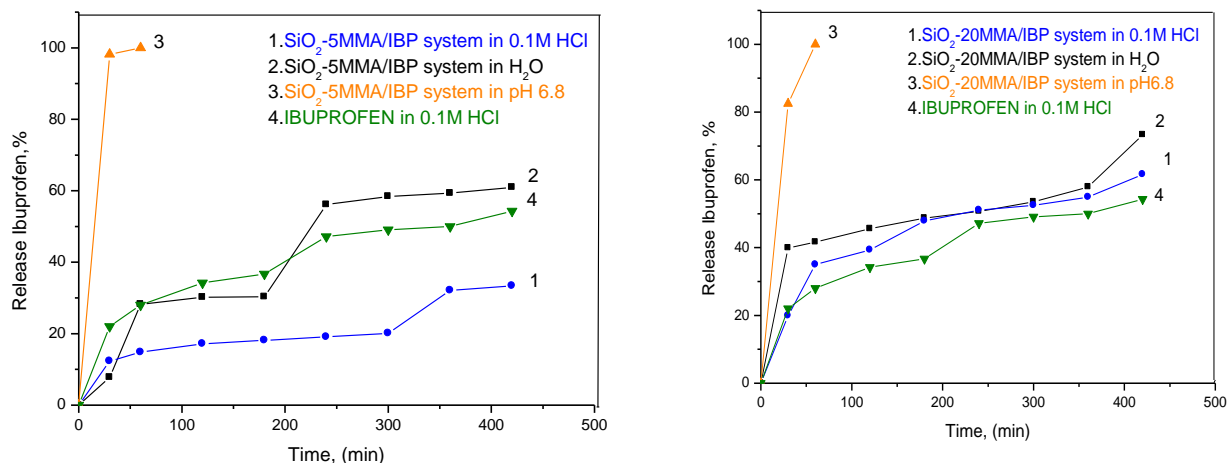
Фигура 43. Профил на освобождаване на лекарствените системи а) SiO₂-5MMA/ IBP и б) SiO₂-20MMA/IBP.

В таблица 14 са резултатите от разтварянето на чистото лекарство вещество IBP в трите физиологични среди. Числовите данни представляват разтвореният Ibuprofen в % от общото количество, което е 200 mg, отчетен на съответната минута. В условията на физиологична среда с pH 6.8 (ГИТ), за времето от 120 мин. IBP достига до 100% разтворимост.

Таблица 14. Данни за профила на освобождаване на нетретиран Ibuprofen в (wt%)

Време (min) \ Среда	30	60	120	180	240	300	360	420
pH 6,8	82%	87.2%	100%	-	-	-	-	-
H ₂ O	19.8%	26%	28%	34%	47.2%	50%	51%	53.5%
0.1M HCl	22.8%	28.5%	34%	36.5%	48%	49.5%	52%	57%

За да се отчете влиянието на аморфния носител върху освобождаването на лекарственото вещество на фигура 44а и 44б са демонстрирани профилите на двете лекарствени системи, както профила на чистия IBP е оставен за сравнение.



Фигура 44. Сравнителни графики на профила на освобождаване на лекарствените адсорбати и чист IBP.

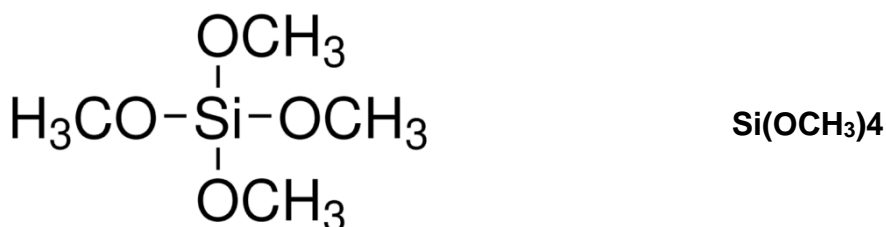
3. Зол-гел синтез и структура на материали в системата SiO_2 (TMOS)-Polyvinylpyrrolidon(PVP) и SiO_2 (TEOS) – PVP.

3.1. Системи TMOS - Polyvinylpyrrolidon(PVP) и TEOS – PVP

Поливинилпиролонът (Polyvinylpyrrolidon - PVP) е амфифилен нейонен полимер, съдържащ: хидрофилна част – пиролидиновия пръстен с C=O и C–N групи; и хидрофобна част – въглеводородната верига (–CH₂–CH–) фиг. 45. Интересните структура и свойства на PVP, обуславят интереса към него и го утвърждава, като обещаващ полимер в нови и нетрадиционни приложения.



Фигура 45. Химично обозначение на PVP: а) структурна формула и б) химична формула.

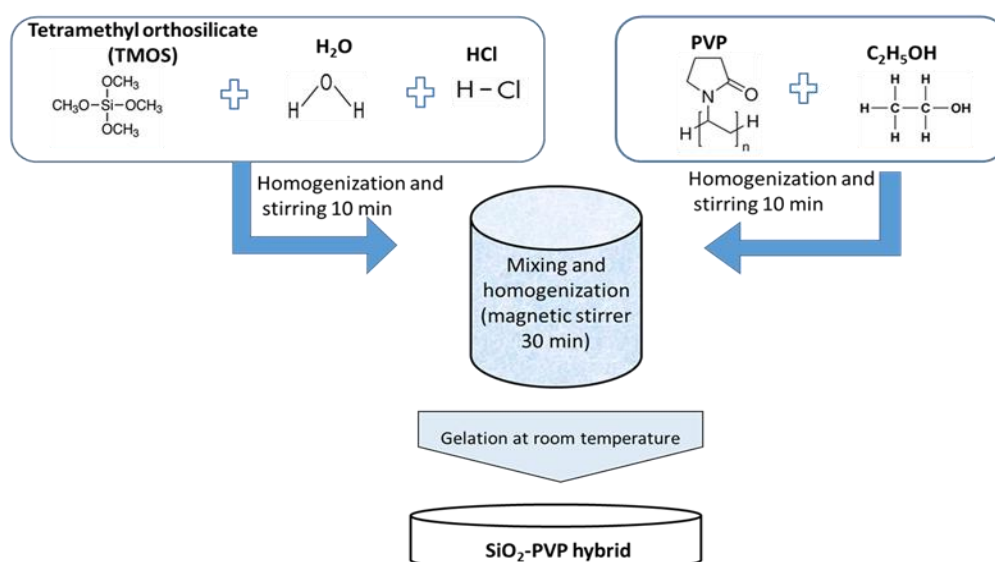


Фигура 46. Обозначение на TMOS: а) структурна формула на TMOS и б) химична формула на TMOS

За извършването на експеримента в настоящата експериментална част са използвани следните химически реагенти:

- Тетраетилорто силикат (TEOS) $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ на фирма MERK с Молярна маса = 208,33g/mol и Плътност- 0.933g/ml;
- Тетраметилорто силикат (TMOS) $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$ Sigma Aldrich Chemical(Burlington, MA, USA), Молярна маса = 152,22 g/mol и Плътност- 1.023g/ml (фиг. 46);
- Poly(vynyl pyrrolidon) K25-(PVP), Fluka Chemie AG (Buchs, Switzerland) - Молярна маса ~24000 и Плътност- 1.2 g/ml.
- Ibuprofen (\pm)-2-(4-isobutylphenyl)-propionic acid (IBP), Ibuprofen 50 (Catalytic Process) - BASF Pharma Chemicals, England.
- Солна киселина (HCl) 36% на фирма Promark Chemicals;
- Ethanol, Ethyl alcohol -96% на фирма MERK, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, Молярна маса= 46.07.

За получаването на материалите са използвани два алкоксида - TMOS и TEOS, с цел да се проследи влиянието на прекурсора върху структурните и морфологични особености на геловите (Фиг. 46). Използван е и поливинилпиролондонт (PVP), който е сух, бял прах, разтворим, както във вода, така и в алкохол.



Фигура 47. Схема на получаване на аморфните гелни материали в системата SiO_2 -PVP

Таблицы 15 и 16 обобщават синтезираните състави в системите TEOS-PVP и TMOS-PVP.

Таблица 15. Синтезирани състави от системата TEOS-PVP

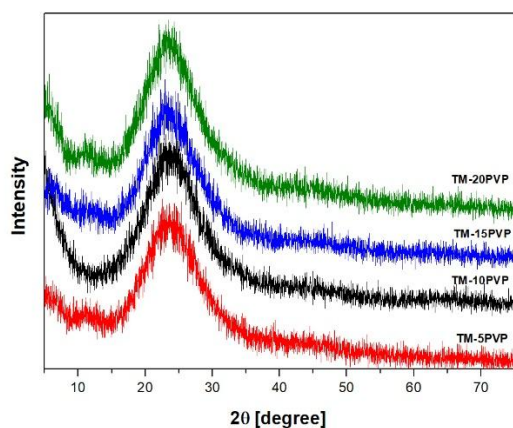
Обозначение	TEOS, ml	HCl,ml	H ₂ O,ml	PVP, g
TE5PVP (5 мас.% PVP)	9,5	2,5	2,5	0,5
TE10PVP(10 мас.% PVP)	9,0	2,5	2,5	1,0
TE15PVP (15 мас.% PVP)	8,5	2,5	2,5	1,5
TE20PVP (20 мас. % PVP)	8,0	2,5	2,5	2,0

Таблица 16. Синтезирани състави от системата TMOS-PVP

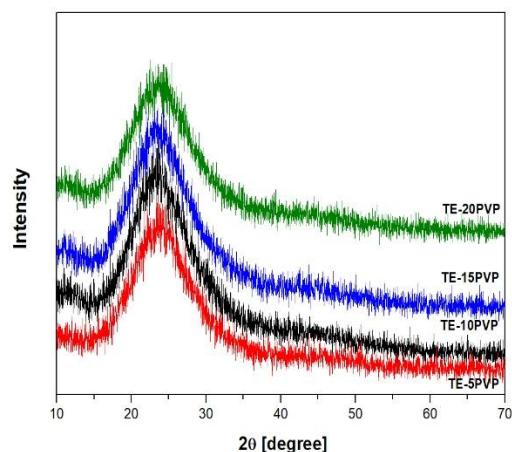
Обозначение	TMOS, ml	HCl, ml	H ₂ O, ml	PVP, g
TM5PVP (5 мас.% PVP)	9,5	2,5	2,5	0,5
TM10PVP (10 мас.% PVP)	9,0	2,5	2,5	1,0
TM15PVP (15 мас.% PVP)	8,5	2,5	2,5	1,5
TM20PVP (20 мас.% PVP)	8,0	2,5	2,5	2,0

Структурно охарактеризиране на системите TMOS-PVP и TEOS-PVP

На фигура 48 а и б са представени рентгенограмите на двете системи гелни материали TMOS-(5-20%)PVP и TEOS-(5-20%)PVP. И на двете дифрактограми се наблюдава характерната аморфна картина за гелните силициеви материали. Видно е, че аморфността се запазва и не се повлиява от съдържанието на органичната компонента.

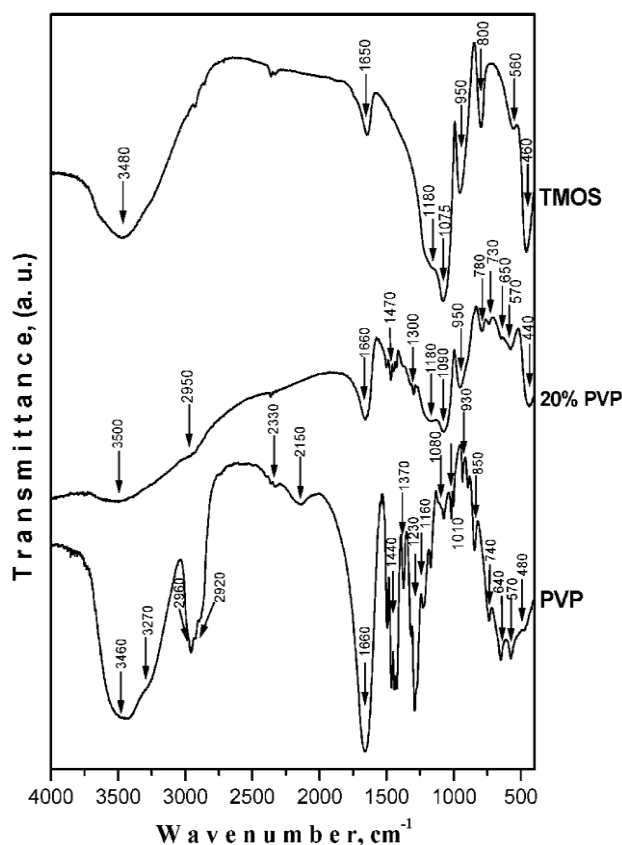


а)



б)

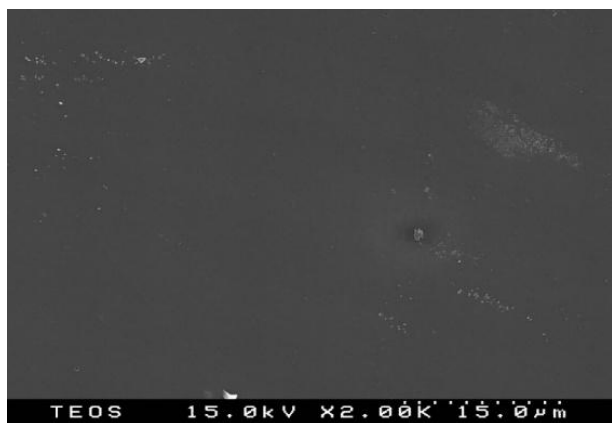
Фигура 48. РФА на аморфни материали в системите: а) TM-(5-20%) PVP и б) TE-(5-20%)PVP
 На фигура 49 са представени записаните ИЧ спектри на чист PVP, TMOS и пробата TM20PVP. В тези спектри има няколко основни области на абсорбция: 3460 - 2150 cm⁻¹, 1700 - 960 cm⁻¹ и 800 - 440 cm⁻¹. Очевидно е, че структурата на чистите TMOS и PVP, както и хибридният материал е различна. Характерните ивици на силиция присъстват в спектрите на TM20PVP. Като цяло, ивиците при 430, 1075 и 1180 cm⁻¹ могат да бъдат отнесени към мостовите вибрации на силиконовите (Si-O-Si) връзки. Ивицата на Si-OH обичайно се наблюдава при около 960 cm⁻¹.



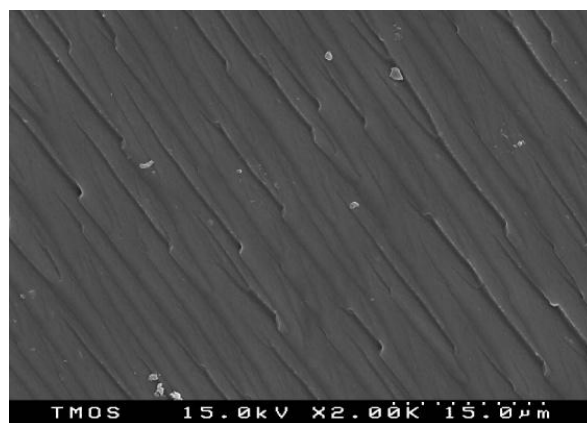
Фигура 49. ИЧ спектри на TMOS, TM20PVP и PVP.

Абсорбционната ивица при $650\text{-}640\text{ cm}^{-1}$ може да бъде отнесена към колебанията на Si-CH_2 . В спектъра на чистия PVP се наблюдава ивица при 1440 cm^{-1} , свързана с деформациите на CH_2 групите, заедно с добре оформения триплет при 1450 , 1470 и 1510 cm^{-1} . Наличието на този триплет показва промяна в междуверижните сили в молекулата на PVP. Линията при 1660 cm^{-1} присъства във всички ИЧ спектри, но най-силното ѝ поглъщане се наблюдава в спектъра на чист PVP. Силното намаляване на интензитета на ивицата при 1660 cm^{-1} в инфрачервения спектър на пробата TM20PVP е доказателство за наличието на водородни връзки между PVP и SiO_2 . Широката ивица, разположена при 3500 cm^{-1} , се дължи на честотата на разтягане на $-\text{OH}$ групите на силианолните групи в неорганичната мрежа.

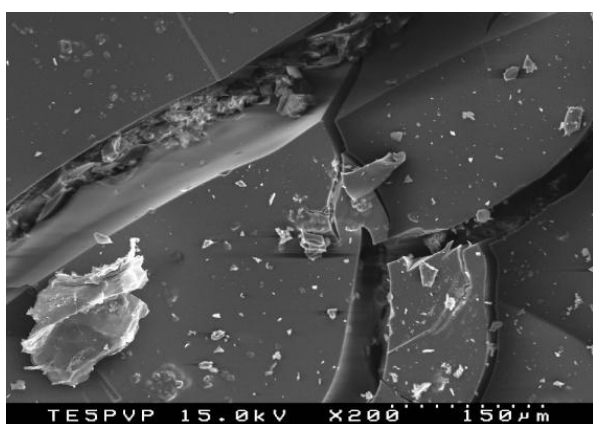
Морфологията на посочените по-горе състави е изследвана чрез СЕМ. На фигура 50 (а-б) са представени СЕМ изображения на чисти TEOS и TMOS; състави TEOS-5PVP и 20PVP (фиг. 50 в,д), както и TMOS-5PVP и 20PVP (фиг.50 г и 50е).



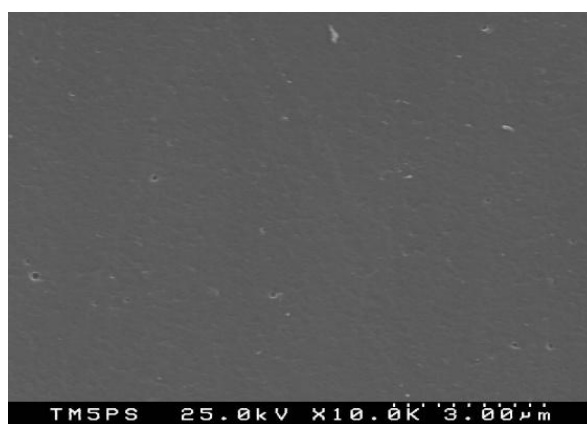
(a) TEOS



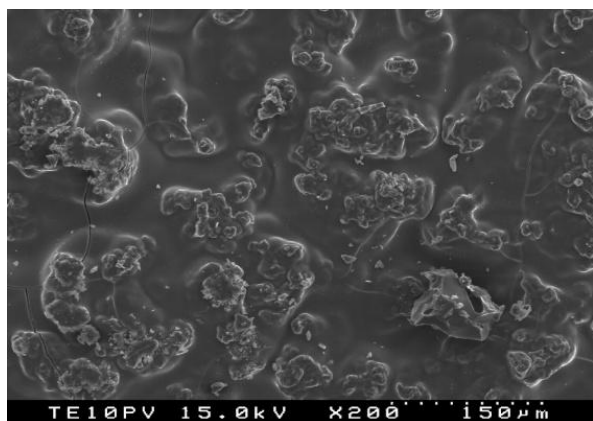
(б) TMOS



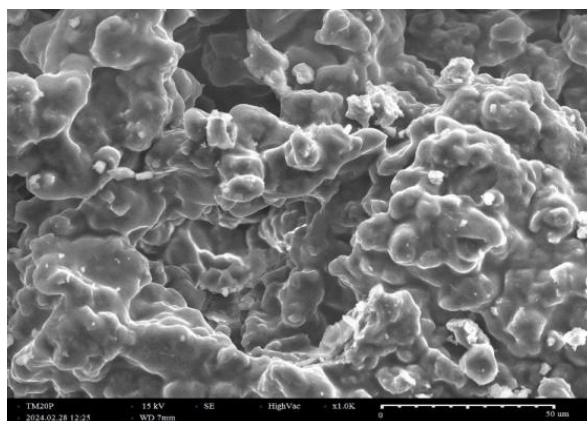
в)TE-5PVP



г)TM-5PVP



д)TE-20PVP

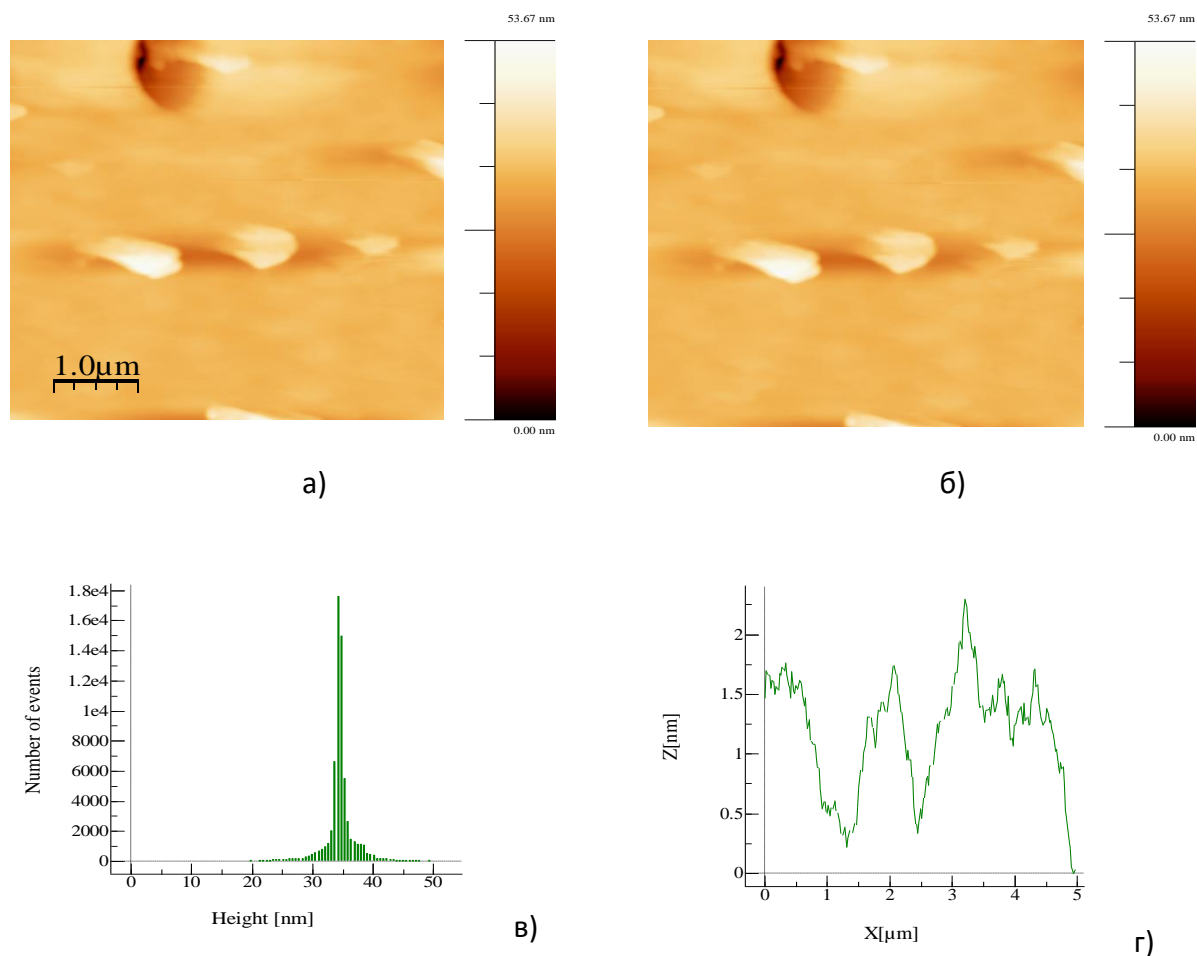


е)TM-20PVP

Фигура 50. СЕМ изображения на аморфни гели от системата TEOS-PVP и TMOS-PVP: а)TEOS; б)TMOS; в)TE5PVP; г)TM5PVP; д)TE20PVP; е)TM20PVP.

Както се вижда от фигури 50а и 50б, чистите силициеви гелове проявяват гладка и аморфна структура. Добавянето на поливинилпиролідона (PVP) води до промяна в морфологията на получените гелове (фиг. 50в и 50г).

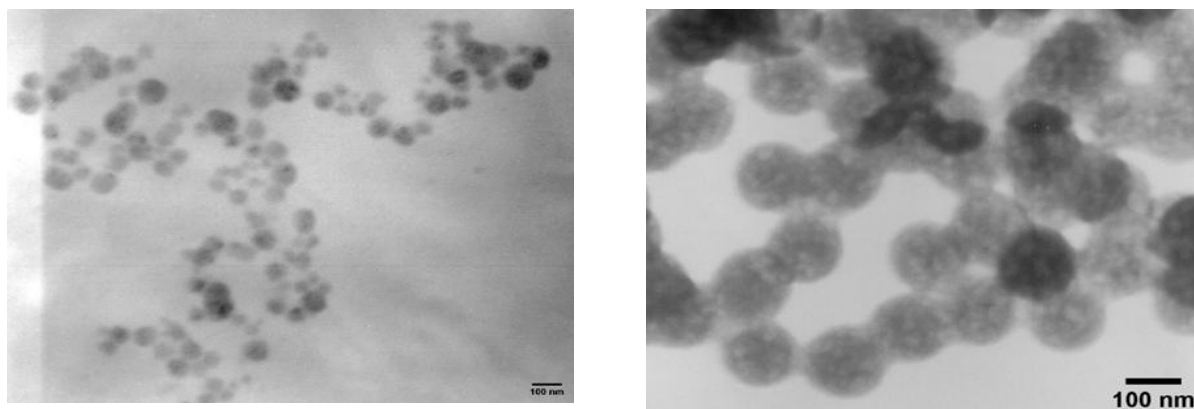
Изображенията от Атомно силовата микроскопия (АСМ) на фиг. 51 показват морфологията на микро- и наноструктурираната повърхност на хибридният материал TM-20PVP.



Фигура 51. Атомно силова микроскопия (AFM) на хибриден материал TM20PVP: (а) 2d изображение; (б) 3d повърхностна топография и в) профил на грападост.

Морфологията на чистия силициев гел (TMOS) и на хибридният материал TM20PVP е изследвана с помощта на трансмисионна електронна микроскопия (TEM). На фигура 52a и 52b са представени TEM микрографии на изследваните проби. От изображенията се установява наличие на агломерация на частиците, но само в отделни локализирани участъци, а не в целия обем на материала. И при двете проби — както при чистия TMOS, така и при хибридният TM20PVP, се наблюдават сферични частици със среден диаметър около 100 nm.

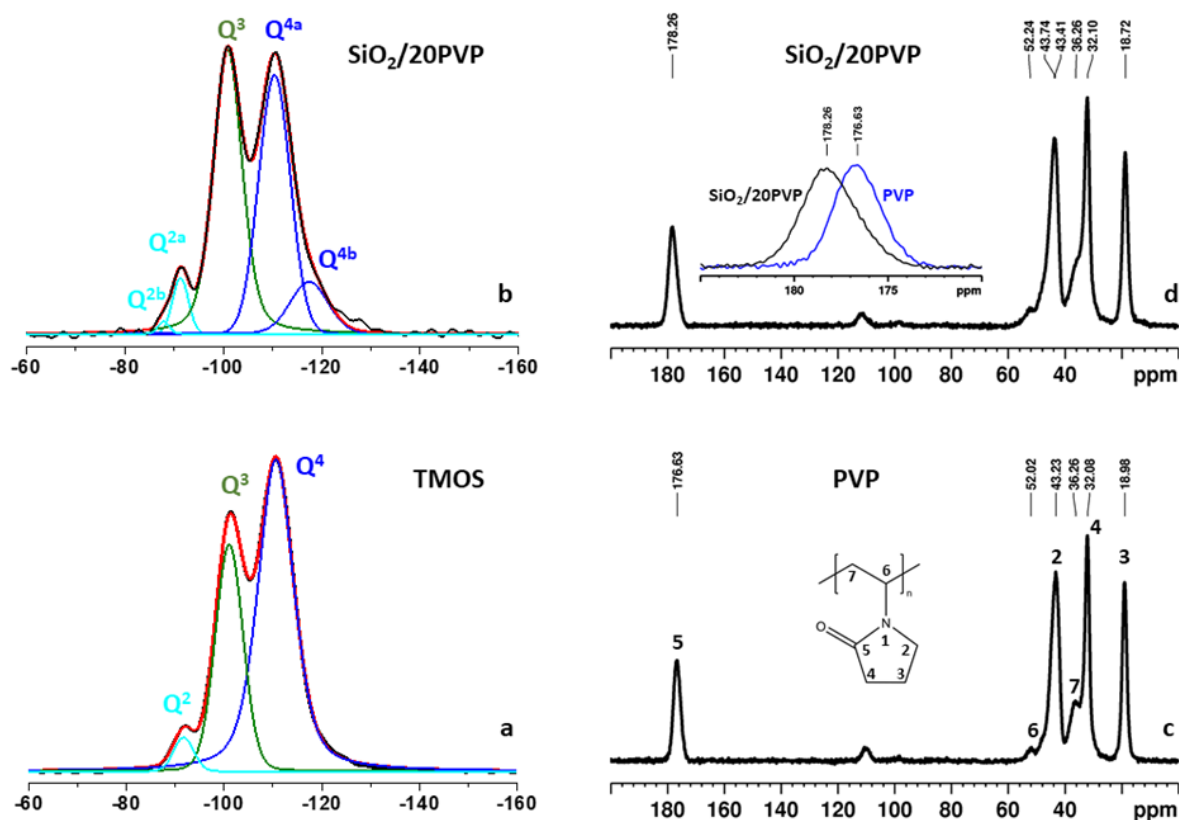
Силиций - ^{29}Si ЯМР спектроскопия в твърдо състояние е използвана за изследване на структурните характеристики на силициевата матрица в изходния силикат и в аморфния TM-20PVP материал (фиг. 53).



a)

b)

Фигура 52. TEM изображения на чист TMOS и гел със състав TM20PVP.



Фигура 53. Експериментални (черни) и симулирани (червени) ^{29}Si ЯМР спектри на директно възбуждане на а) чист TMOS и б) гел TM20PVP; Индивидуалните приноси на различните Si среди, получени след деконволюцията, са дадени с цветни линии (Q4 синьо, Q3 зелено, Q2 светло синьо); в) $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP MAS спектър на PVP; д) $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP MAS спектър на TM20PVP (TM20PVP); д) C=O сигнала в чистите (сини) и хибридните (черни) материали.

Единичният импулсен ^{29}Si ЯМР спектър на изходния силикат (фигура 53а) показва три частично припокриващи се резонанса. Сигналят при -110,6 ppm е характерен за видовете Q⁴ [Si(0OH) структурни единици]. Резонансът при около -101 ppm се приписва на

Q³ центрове [Si(1OH) единици], докато третият сигнал с по-нисък интензитет при около - 91,7 ppm показва наличието на малко количество Q² структури [Si(2OH) единици]. Относителните фракции на трите вида структури са изчислени чрез деконволюция на спектралния модел и са в съотношение: Q⁴:Q³:Q² = 65:32:3. Относителните фракции на различните типове Si структури в хибридният TM20PVP материал, изчислени чрез деконволюция на спектралния модел, са: Q^{4b}:Q^{4a}:Q³:Q^{2a}:Q^{2b} = 10:40:45:4:1.

На следващия етап от изследването е приложена ¹H→¹³C въртяща се кръстосана поляризационна ЯМР спектроскопия с ъгъл (¹H→¹³C CP-MAS). Фигура 52с показва ¹H→¹³C CP-MAS спектъра на чистия PVP заедно със структурата на PVP и определянето на химичните отмествания на характерните резонанси на структурните фрагменти на PVP. Спектърът на PVP в хибридният материал- SiO₂/20PVP е даден на фигура 53d.

Сравнението на химичните отмествания на ¹³C на двете проби показва, че в спектъра на аморфния материал резонансът на C=O групите е изместен с 1,63 ppm към по-ниско поле (фиг. 53d). С тези наблюдения потвърдихме, че C=O групите на пиролидоновия полимерен фрагмент са локализирани в близост до Q³ и Q² центровете на силициевата матрицата и взаимодействат с OH водородите на силанолните групи с водородни връзки.

3.2.Изследване на антибактериалните свойства на аморфни материали от системата SiO₂(TMOS)-PVP

Настоящото изследване има за цел да оцени ефикасността на получения чрез зол-гел синтез аморфен материал TM-20PVP, като потенциален антимикробен агент срещу широк спектър от бактерии, включително и такива с нови механизми на резистентност. Получените аморфни гелни материали са тествани за антибактериална ефикасност, както самостоятелно, така и в комбинация с конвенционален антибиотик срещу 2 различни бактериални щамове. Бактериалните щамове са предоставени от Националната банка за микроорганизми и клетъчни култури (NBIMCC) на България и култивирани в хранителна среда (Conda, Испания).

Тестваните микробни щамове са:

- Грам-отрицателни бактерии (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853);
- Грам-положителни бактерии (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* NBIMCC 1090).

За целите на експеримента е приложен антибиотика *Vancomycin* - гликопептиден антибиотик, използван за усложнени кожни инфекции, инфекции на костите и ставите и менингит.

Тестването за антибактериални свойства на хибридния материал TM-20PVP самостоятелно, както и в комбинация с антибиотик се осъществи в течна среда.

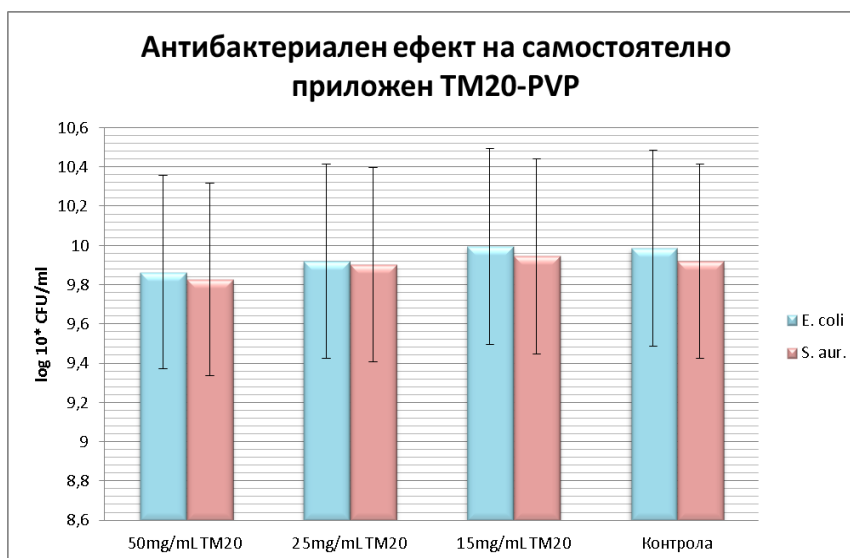
Експериментите се извършват в три независими повторения, като стойностите от всяко повторение се осредняват.

Антибактериален ефект на самостоятелно приложен TM-20PVP

За опитната постановка са използвани следните концентрации на материала TM20-PVP: 50mg/mL; 25mg/mL и 15mg/mL, а заложените щамове са *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*.

Таблица 17: Осреднени числени стойности на количеството на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, при самостоятелно прилагане на аморфен материал TM-20PVP.

	50 mg/mL TM20-PVP	25 mg/mL TM20-PVP	15 mg/mL TM20-PVP	Контрола
<i>E. coli</i>	7,3 *10 ⁹	8,3 *10 ⁹	9,9 *10 ⁹	9,7 * 10 ⁹
<i>Staphylococcus aureus</i> .	6,7 *10 ⁹	8 *10 ¹⁰	8,8 *10 ⁹	8,3 *10 ⁹



Фигура 54. Графично представяне на данните от таблица 17.

Резултатите от експеримента представени в табл.17 и на фигура 54, показват много слаб бактериостатичен ефект на самостоятелно приложените на аморфния хибриден материал, срещу двата патогенни щама. Това най-вероятно се дължи на ниските им концентрации. Интересен резултат е, че Грам (+) *S. aureus* е малко по-чувствителен към ефекта на материала, в сравнение с Грам (-) *E. coli*, но може да се каже, че това отклонение е в рамките на грешката. При *S. aureus* се наблюдава слаб стимулиращ ефект в ниските концентрации под 25mg/mL.

Резултати от микробиологичните изследвания с аморфни гелни материали TM15-PVP и TM20-PVP в присъствие на антибиотик Vancomycin

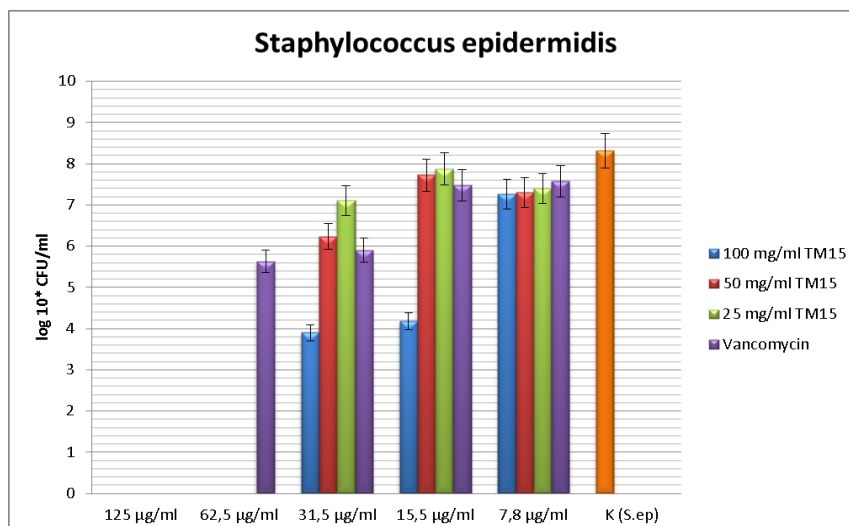
Материалът TM15-PVP беше изследван в три концентрации: 100 mg/mL, 50 mg/mL и 25 mg/mL, като за оценка на синергичния ефект го комбиниранхме с антибиотика Ванкомицин в следните концентрации: 125 µg/mL, 62.5 µg/mL, 31.5 µg/mL, 15.5 µg/mL и 7.8 µg/mL.

Комбинациите бяха тествани с цел да се установи влиянието на концентрацията на аморфния хибриден материал върху ефективността на антибиотика и да се определи възможен синергичен бактерициден ефект между TM15-PVP и ванкомицин.

За изпитване на антимикробната активност беше използван щамът *Staphylococcus epidermidis*, избран като представител на грам-положителни бактерии, често асоциирани с биофилмообразуване и антибиотична резистентност.

Таблица 18: Осреднени числени стойности на *Staphylococcus epidermidis* при съчетаване на TM15-PVP с антибиотик, в различни концентрации, и самостоятелно прилагане на *Vancomycin*.

Концентрация на Vancomycin	100 mg/mL TM15-PVP	50 mg/mL TM15-PVP	25 mg/mL TM15-PVP	Vancomycin
125 µg/mL	0	0	0	0
62,5 µg/mL	0	0	0	8 . 10 ⁵
31 µg/mL	8 *10 ³	1,7 *10 ⁶	1,27 *10 ⁷	4,3 *10 ⁵
15,5 µg/mL	1,5 *10 ⁴	5,3 *10 ⁷	2,5 *10 ⁷	3 *10 ⁷
7,8 µg/mL	1,8 *10 ⁷	2,02 *10 ⁷	7,5 *10 ⁷	3,8 *10 ⁷

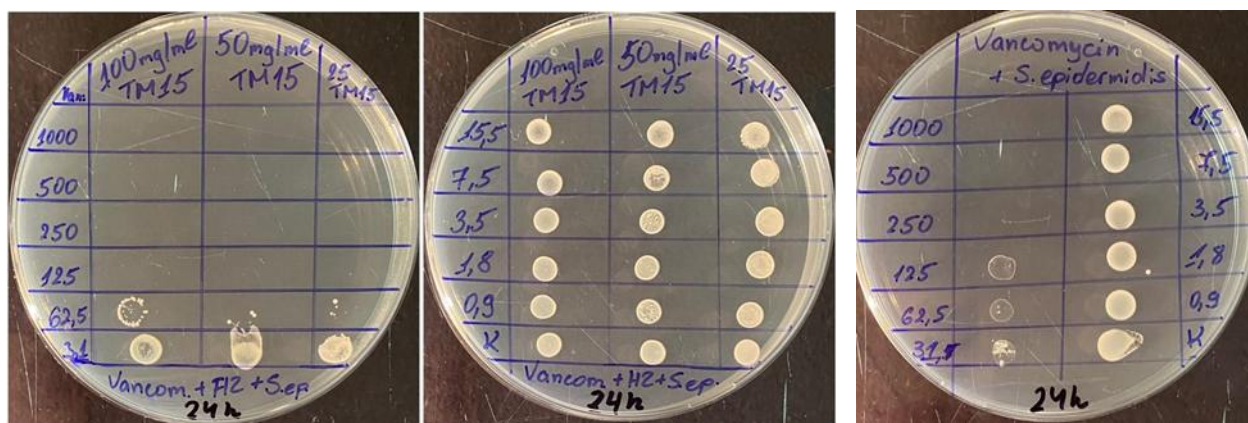


Фигура 55: Графично представяне на данните от таблица 18.

Графиката (фиг.55) показва числеността (в CFU/ml) на *Staphylococcus epidermidis* при различни концентрации на TM-15PVP (100 mg/mL, 50 mg/mL, 20 mg/mL) в комбинация с антибиотика *Vancomycin* и сравнение с ефекта при самостоятелно прилагане на антибиотика.

Данните от графиката потвърждават значителен синергичен ефект на антибиотика, в комбинация с аморфния материал TM-15PVP, особено в тяхната най-висока концентрация от 100 mg/mL. Има високо количество бактерии в пробите, третирани само с антибиотик, при концентрация равна и по-малка от 62,5µg/ml. Най-висок бактерициден ефект има при антибиотичната концентрация 125 µg/mL. При най-ниски стойности на антибиотичната концентрация (7,8 µg/ml), се наблюдава най-силен растеж. Контролната проба, която се състои от чиста култура на щама в експоненциална фаза на растеж, с OD 0.5 по McFarland, показва най-голямо количество бактериални колонии, демонстрирайки типичния растеж на *Staphylococcus epidermidis* без прилагането на бактерицидни агенти – антибиотик и носител аморфен материал.

На фигура 56а и 56б е представен снимков материал на Точков тест за щама *Staphylococcus epidermidis*.



a)

б)

Фигура 56 Точков тест върху агар, показващ растежа на *Staphylococcus epidermidis* на 24h, при комбинирано прилагане на: а) TM-15PVP и антибиотик в различни концентрации и б) самостоятелно прилагане на антибиотика.

Микробиологичен щам: *Bacillus cereus*

Концентрации на аморфен материал: TM 15-PVP (100 mg/mL; 50 mg/mL; 25 mg/mL)

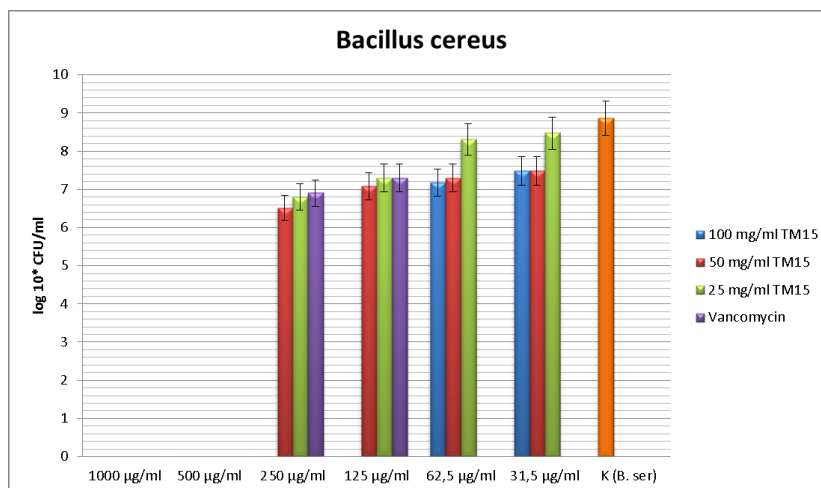
Концентрации антибиотик: Vancomycin: 1000 µg/mL; 500 µg/mL; 250 µg/mL; 125 µg/mL; 62,5 µg/mL и 31,5 µg/mL)

Таблица 19. Осреднени числени стойности на *Bacillus cereus* при съчетаване на TM-15PVP с антибиотик, в различни концентрации, и самостоятелно прилагане на *Vancomycin*.

Концентрация на Vancomycin	100 mg/ml TM15-PVP	50 mg/ml TM15-PVP	25 mg/ml TM15-PVP	Vancomycin
1000 µg/mL	0	0	0	0
500 µg/mL	0	0	0	0
250 µg/mL	0	$3,3 \cdot 10^6$	$6,3 \cdot 10^6$	$8 \cdot 10^6$
125 µg/mL	0	$1,2 \cdot 10^7$	$> 2 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^7$
62,5 µg/mL	$1,51 \cdot 10^7$	$> 2 \cdot 10^7$	$> 2 \cdot 10^8$	
31,5 µg/mL	$> 3 \cdot 10^7$	$> 3 \cdot 10^7$	$> 3 \cdot 10^7$	

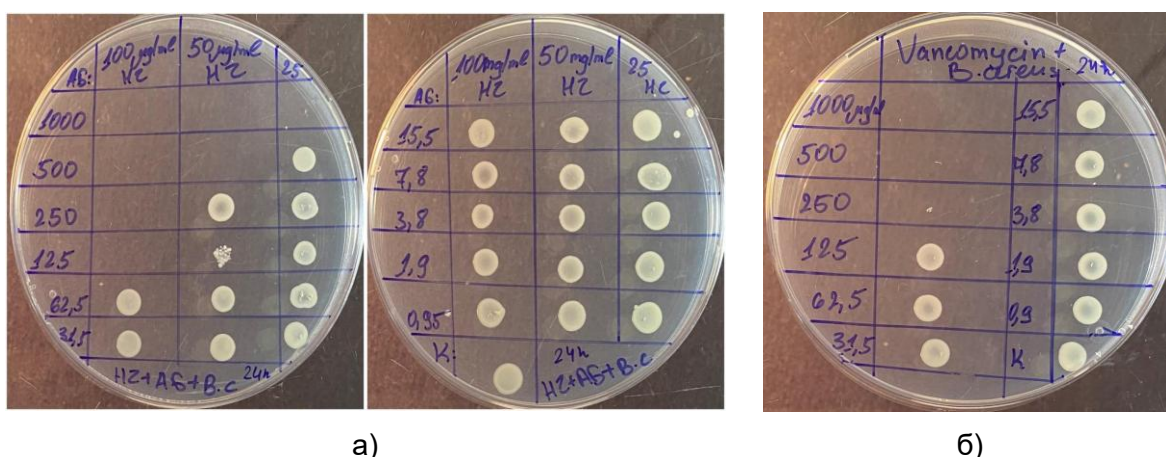
Графиката на фигура 57 показва числеността (в CFU/ml) на *Bacillus cereus* при различни концентрации на TM15-PVP в комбинация с антибиотик *Vancomycin* и сравнение с ефекта при самостоятелно прилагане на антибиотика.

Контролната проба, която се състои от чиста култура на щама в експоненциална фаза на растеж, с OD 0.5 по McFarland, показва 108 бактериални колонии, демонстрирайки типичния растеж на *Bacillus cereus* без прилагането на бактерицидни агенти – антибиотик и аморфен материал TM-15PVP.



Фигура 57. Графично представяне на данните от таблица 19.

На фигура 58 са представени резултатите от точковия тест върху агар.



Фигура 58. Точков тест върху агар, показващ растежа на *Bacillus cereus* на 24h, при:
 а) комбинирано прилагане на TM15-PVP и антибиотик в различни концентрации и
 б) самостоятелно прилагане на антибиотика.

3.4. Получаване и охарактеризиране на моделни лекарствени системите от типа : (i) зол-гел модифициран TEOS – PVP-IBP (лекарствен хибрид) и (ii) отлагане върху аморфен носител TEOS – PVP/IBP (лекарствен адсорбат).

Комбинирайки предимствата на зол-гел техниката с методи за получаване на лекарствено доставящи системи получихме две еднакви по състав, но различни по подход на формиране моделни системи. Като лекарствено вещество отново е използван Ибупрофенът.

В таблица 20 са представени двата състава в тройната система TEOS-PVP-IBP съдържащи 5 и 15 мас.%PVP и съответно 5 и 15 мас% IBP.

Таблица 20. Синтезирани състави: 90 мас.%TEOS-5 мас.%PVP-5 мас.%IBP и 70мас.%TEOS-15 мас.%PVP-15 мас.%IBP

Означение	TEOS, ml	HCl, ml	H ₂ O, ml	PVP, g	IBP, g
TE-5PVP-5IBP	9,0	2,5	2,5	0,5	0,5
TE-15PVP-15IBP	8,0	2,5	2,5	1,5	1,5

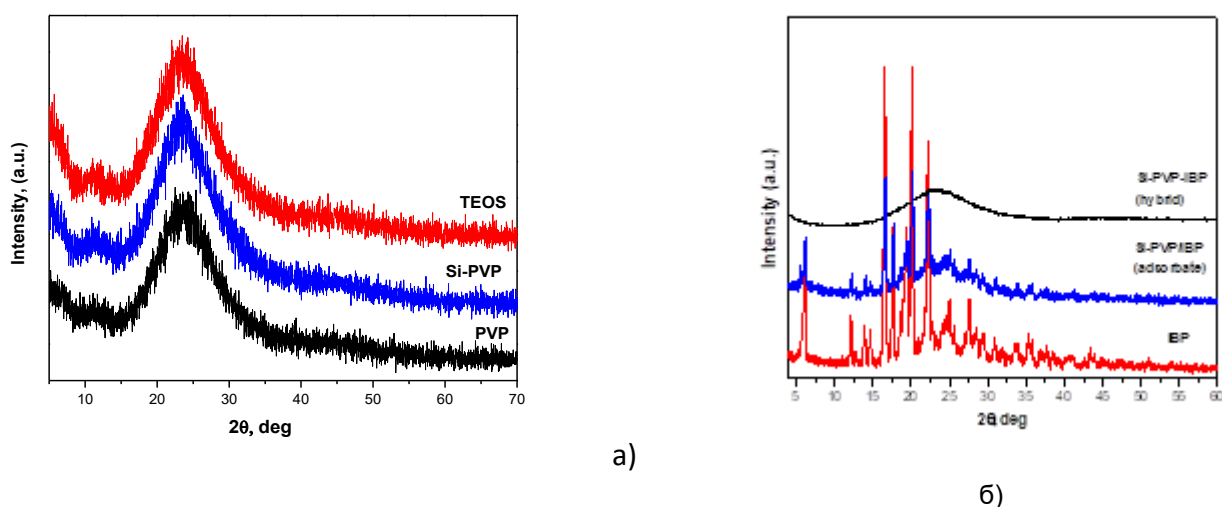
Получените золове се оставят да гелират за около 20 ч на стайна температура.

Структурно охарактеризиране на моделните системи

На фигура 59а и 59б са представени рентгеновите дифрактограми на гела TEOS, чистия PVP, и синтезираните гелни материалии получени системи, както и не третиран Ибупрофен. Използваните прекурсори — TEOS и PVP, както и лекарственият носител TE–PVP, проявяват аморфна структура (фиг. 59а). Фигура 59б илюстрира рентгеновите дифрактограми на моделните лекарствени системи сравнени с тази на чистия IBP. Както се вижда от фигурата, ибупрофенът (IBP) е кристално вещество, но включването му чрез два подхода в лекарствени системи, води до частичната или пълната му аморфизация.

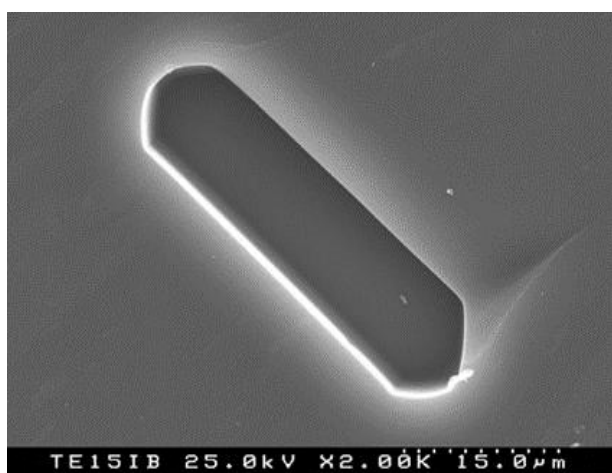
По време на процеса на образуване на лекарствения хибриден материал се осъществява фазов преход на лекарството от кристално към аморфно състояние. Допълнително доказателство за това е наличието на характерното аморфно хало в рентгеновата дифрактограма в диапазона на $2\theta = 23-25^\circ$ на съответната моделна система (фиг. 59б).

Особено внимание заслужава дифракционната картина на TE–PVP/IBP (адсорбат) на, която се запазват основните дифракционни линии на IBP при $2\theta = 6.11^\circ, 16.61^\circ, 17.61^\circ, 20.16^\circ$ и 22.34° , но останалите линии се разширяват и/или намаляват по интензитет.

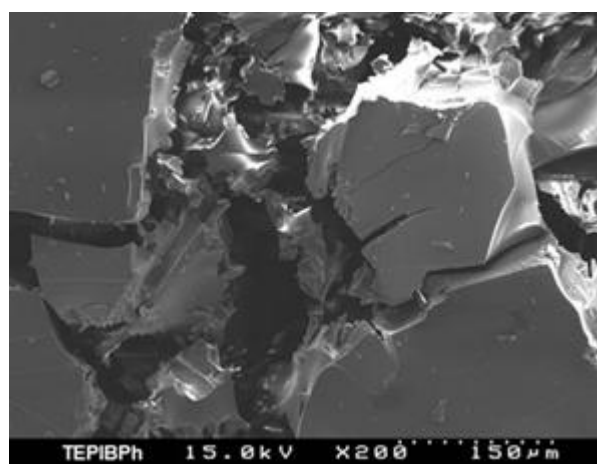


Фигура 59. РФА на: (а) Si-PVP, TEOS и PVP и (б) Si-PVP-IBP (hybrid), Si-PVP/IBP (adsorbate), IBP.

С цел да се изследва морфологията на чистите носители и на моделите, натоварени с лекарствено вещество, е извършен СЕМ анализ (фиг. 64 и 65). СЕМ изображенията, както на TEOS, така и на TE-PVP хибрида показват аморфна структура (фиг. 50 а и в), което е в съответствие с резултатите от рентгеновия анализ. Следва да се отбележи, че морфологията на лекарствения хибрид TE-PVP-IBP е много сходна с тази на аморфната матрица TE-PVP (фиг. 50 в). На СЕМ изображението на фигура 61 (TE-PVP-IBP, хибрида) не се наблюдават кристали с характерна форма за IBP (фиг. 60).

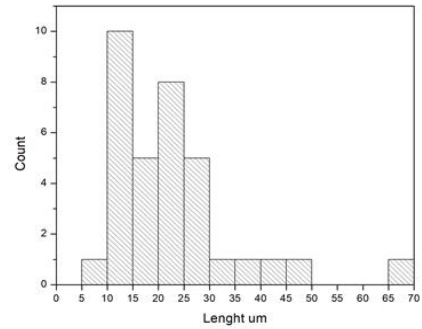
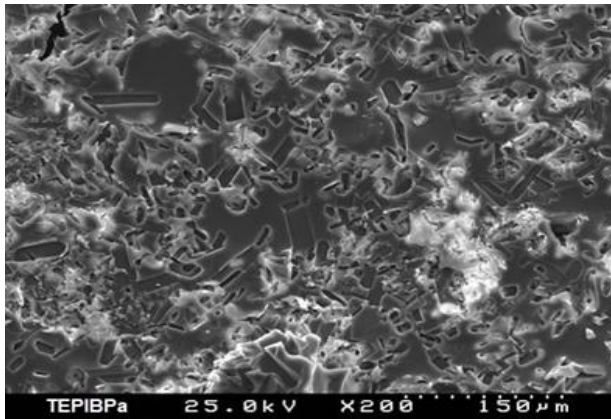


Фигура 60. СЕМ изображение на кристал на нетретирен Ибупрофен с размер 40,22 μ m.



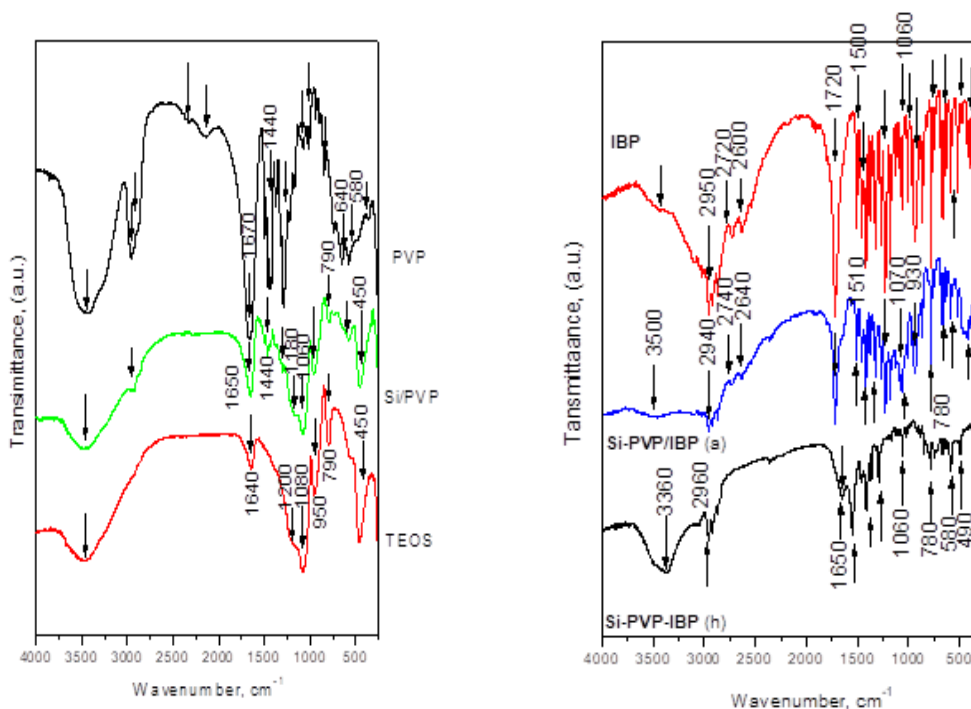
Фигура 61. СЕМ на модифицирания хибриден материал TE-PVP-IBF.

СЕМ микрографията на TE-PVP/IBP (адсорбат) (фиг. 62) показва различна морфология и топография от тази на лекарствения хибрид. Тук се наблюдава наличие на лекарствени кристали, отложени върху повърхността на хибридният носител. Фигура 65 б представя хистограмата на разпределението на размера на кристалите на Ибупрофен, като средният им размер варира в диапазона 10–30 μ m. Впечатление прави, че този размер е с приблизително 50% по-малък от размера на кристалите на IBP (фиг.60). Прилагането на техниката „solvent deposition“, е довела до значително намаляване на размерите на кристалите на Ибупрофена, което най-вероятно е свързано с процеса на нуклеация и взаимодействие с аморфния носител.



Фигура 62. СЕМ изображение на а) TE-PVP/IBP адсорбат б) хистограма на разпределението по размер на кристалите на IBP в адсорбата.

Спектрите на двата лекарствени модела TE-PVP-IBP (h) и TE-PVP/IBP (a) са показани заедно със спектъра на чист IBP на фигури 63а и 63 б. Както се вижда от нея се наблюдават някои особености. Най-характерната ивица на IBF е центрирана около 1720 cm^{-1} . Тя е присъства и в ИЧ спектъра на TE-PVP/IBP адсорбата, но е изместена до 1650 cm^{-1} в спектъра на лекарствения хибрид. В спектъра на TE-PVP-IBP (h) характерните вибрации на разтягане на amidния карбонил C=O от PVP, които обикновено се появяват като ивица при 1670 cm^{-1} , също са изместени към по-ниски честоти с около 20 cm^{-1} и могат да се наблюдават при около 1650 cm^{-1} .

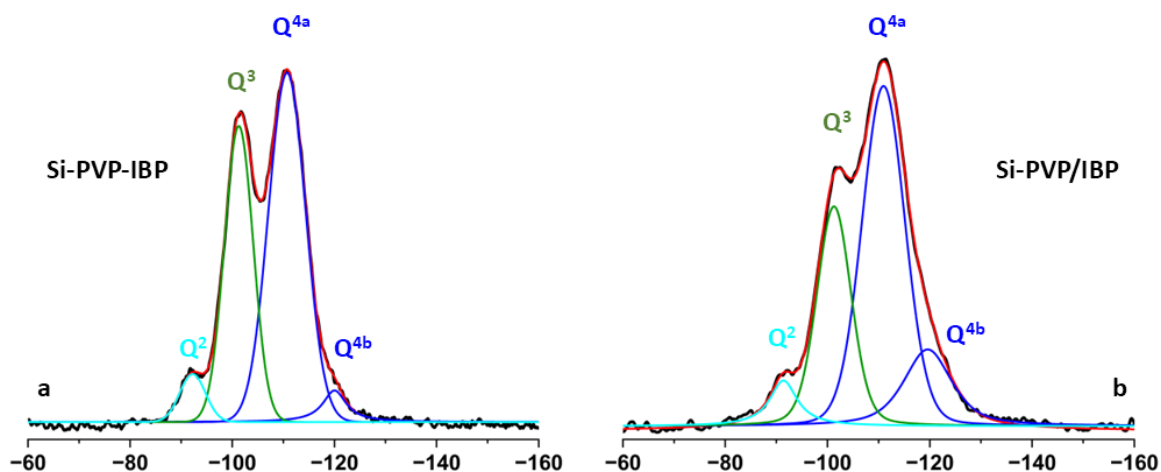


Фигура 63. ИЧ спектър на (а) SiO₂/PVP, TEOS и PVP и б). Si-PVP-IBP, Si-PVP/IBP, IBP.

От друга страна, в спектрите на Si-PVP-IBP лекарствения хибриден модел и Si-PVP хибридният носител се появиха значителни промени в областта на огъващите C-H вибрации ($1500-1420\text{ cm}^{-1}$), които са характерни за IBP и PVP. Пробата от чист силициев гел (TEOS) не абсорбира в тази област (фиг. 63 а). Важно е обаче да се очертаят промените в абсорбционните ивици, които са типични за чистия силициев гел, наблюдавани в спектрите на TE-PVP-IBP хибрид и IBP/ адсорбат. Ивицата при 955 cm^{-1} в ИЧ спектъра на TEOS може да се отнесе към вибрациите на свободните Si-OH групи на повърхността на аморфния материал, която е изместена до 930 cm^{-1} в ИЧ спектъра на адсорбата. Но тя липсва в ИЧ спектъра на лекарствения хибриден модел. Вижда се също, че рамото при 1180 cm^{-1} , съответстващо на асиметричните вибрации на разтягане на Si-O-Si мостови последователности, и това при 450 cm^{-1} , произтичащо от вибрациите на $[\text{SiO}_4]$ тетраедрите, се наблюдават при TE-PVP-IBP, но тук те са изместени съответно до 1060 и 490 cm^{-1} . Получените резултати показват, че IBP участва във взаимодействия с PVP и силициевата мрежа за сметка на образуването на димери [235].

За изследване на структурните характеристики на силициевата матрица в изследваните материали, беше приложен ^{29}Si ЯМР спектроскопия в твърдо състояние (фиг. 64). Освен това беше използвана $^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$ кръстосано-поляризираща магнитна ъглово-въртяща се ЯМР спектроскопия ($^1\text{H}\rightarrow^{13}\text{C}$ CP-MAS), за да се изследват възможните взаимодействия между PVP, лекарствените молекули на Ибупрофена и силициевата мрежа. Спектрите на директно възбуждане на ^{29}Si в TE-PVP-IBP хибрида и в TE-PVP/IBP адсорбата, позволяват количествена оценка на различните структурни видове, $(\text{SiO})_n$ $\text{Si}(\text{OH})_{4-n}$ видове ($n = 1, 2, 3$; например Q_n видове) на тетраедрично координираните Si атоми.

Спектрите показват четири резонанса, които се наблюдават и в спектъра на аморфния хибриден TM-PVP материал, представен в точка 3.1 от експерименталната част, но с различни разпределения на интензитета. Двата резонанса с високо поле около -111 (Q^{4a}) и -120 ppm (Q^{4b}) са характерни за структурните единици Q^4 $[\text{Si}(\text{O})_4]$. Наличието на втори резонанс с високо поле показва, че включването на полимера PVP и IBP е довело до нарушаване на дължините на връзките и валентните ъгли в някои изграждащи единици Q^4 на обемната силикатна мрежа. Резонансите около $-101,3$ ppm и $-91,3$ ppm са приписани на структурите Q^3 $[\text{Si}(\text{OH})_1]$ единици и Q^2 $[\text{Si}(\text{OH})_2]$ единици, представляващи дефектни места по ръбовете на повърхността на силициевата матрица. Относителните дялове на различните типове структури, изчислени чрез деконволюция на спектралните модели на ^{29}Si , са дадени в Таблица 21.



Фигура 64. Експериментални (черни) и симулирани (червени) ^{29}Si ЯМР спектри с директно възбуждане на а) Si-PVP-IBP (h) и б) Si-PVP/IBP (a); Индивидуалните приноси на различните Si пространства, получени след деконволюцията, са дадени с цветни линии (Q4 синьо, Q3 зелено, Q2 светло синьо).

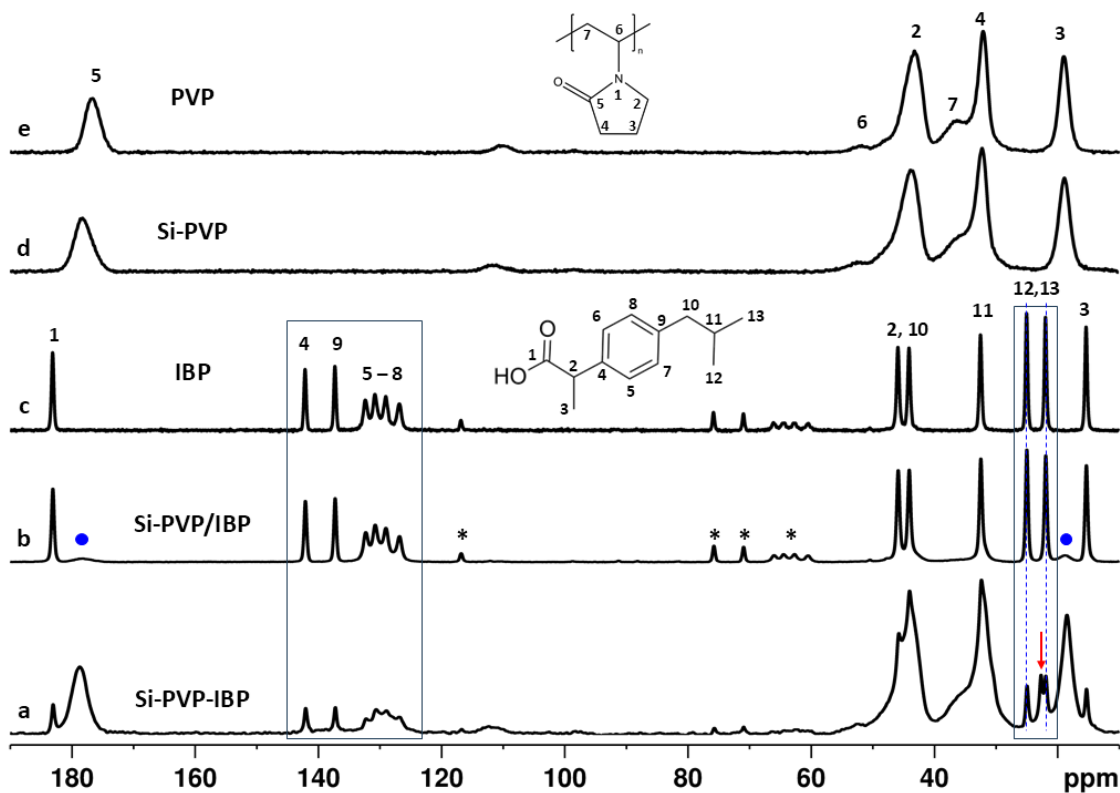
Таблица 21. Химични отмествания и относителни фракции на различните структурни единици Q^n , получени след деконволюция на спектрите на ^{29}Si с директно възбуждане.

Sample	Q^2		Q^3		Q^{4a}		Q^{4b}	
	ppm	<i>I</i>	ppm	<i>I</i>	ppm	<i>I</i>	ppm	<i>I</i>
TE-PVP-IBP	-91.9	5	-101.3	39	-110.8	51	-120.0	5
TE-PVP/IBP	-91.3	6	-101.3	28	-110.9	51	-119.6	15

Лекарственият хибрид TE-PVP-IBP, получен чрез зол-гел синтез, включващ трите компонента, има по-ниско количество Q^3 (39%) и по-високо количество Q^4 единици (общо 56%) в сравнение с TE-PVP материала (45% Q^3 и 50% Q^4 общо), получен по същата процедура, но без IBP. Във всички материали делът на Q^2 видовете остава нисък и почти непроменен (5-6%).

$^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP-MAS спектрите на TE-PVP-IBP хибрида и TE-PVP/IBP адсорбата са представени на фигура 65. Спектрите на чистия кристален IBP, чистия PVP и хибридния носител TE-PVP проби също са показани за сравнение.

ЯМР спектрите на двете проби, натоварени с лекарство, показват относително тесни резонанси, произхождащи от IBP, както и характерните широки сигнали на PVP. Спектърът на чистия IBP показва отчетливи тесни резонанси за всичките 13 въглеродни атома на молекулата, което е типично за твърди кристални вещества, където специфичното молекулярно опаковане води до кристалографска нееквивалентност на различните въглеродни атоми.



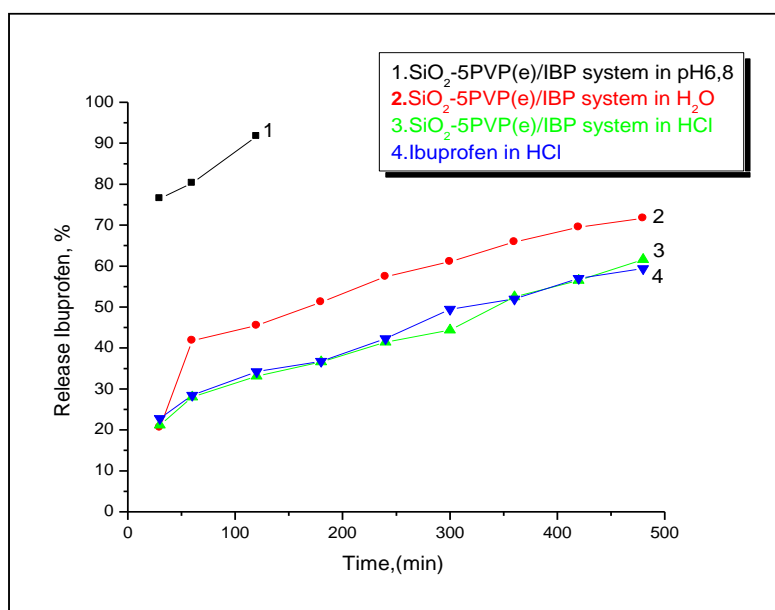
Фигура 65 . $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ CP-MAS спектри на: а) Si-PVP-IBP хибрид, б) Si-PVP/IBP адсорбат (сините точки показват избрани резонанси на PVP), в) не третиран IBP, г) Si-PVP хибрид и е) PVP.

Спектърът на хибрида TE-PVP-IBP обаче показва малко по-различни спектрални характеристики на IBP. Това се вижда ясно, особено в областта на ароматните въглероди от 160 до 140 ppm (областта очертана с правоъгълник), където острите сигнали на кристалоподобната фаза са разположени върху по-широкия резонанс, което е доказателство за наличието на аморфен компонент. Тези специфични спектрални характеристики не се наблюдават в спектъра на адсорбата TE-PVP-IBP, който е практически идентичен със спектъра на чистия IBP, което изключва възможността за наличие на аморфна лекарствена фаза, включена в аморфната силициева матрица.

3.4. Характеристики на моделните лекарствени системи TEOS-PVP-IBP и TEOS-PVP/IBP

За изследване на характеристиките на освобождаване на IBP от изследваните лекарствени модели са използвани трите основни физиологични среди: i) за симулиране на стомашно-чревни течности – 0,1 M HCl; ii) вода и iii) фосфатен буфер pH 6,8 (тънки черва). Профилите на освобождаване на моделните лекарствени системи хибрида TE-PVP-IBP и TE-PVP/IBP адсорбата са представени на фигури 68 а и б. За сравнение на поведението им на разтваряне на графиките присъства и профилът на разтваряне на IBP.

Установено е, че освобождаването на ИВР във фосфатен буфер с рН 6,8, за разлика от другите две среди, протича бързо и процесът завършва за около 60 минути (фиг. 67). Освен това, профилите на освобождаване са много близки до тези на чистия ИВР. Тези явления могат да бъдат свързани с буферните алкални йони, които най-вероятно улесняват разтварянето на ИВР, като слаба киселина. От друга страна, мрежата от проби носи сравнително бързо разрушаване поради активното разтваряне на силициев диоксид при високо рН. Например, количеството силициев диоксид, разтворено в буфер рН 6,8 от пробата (ТЕ-PVP) чист хибрид на 8-ия час е около 25 пъти по-високо от това, регистрирано в кисела среда (табл. 22).



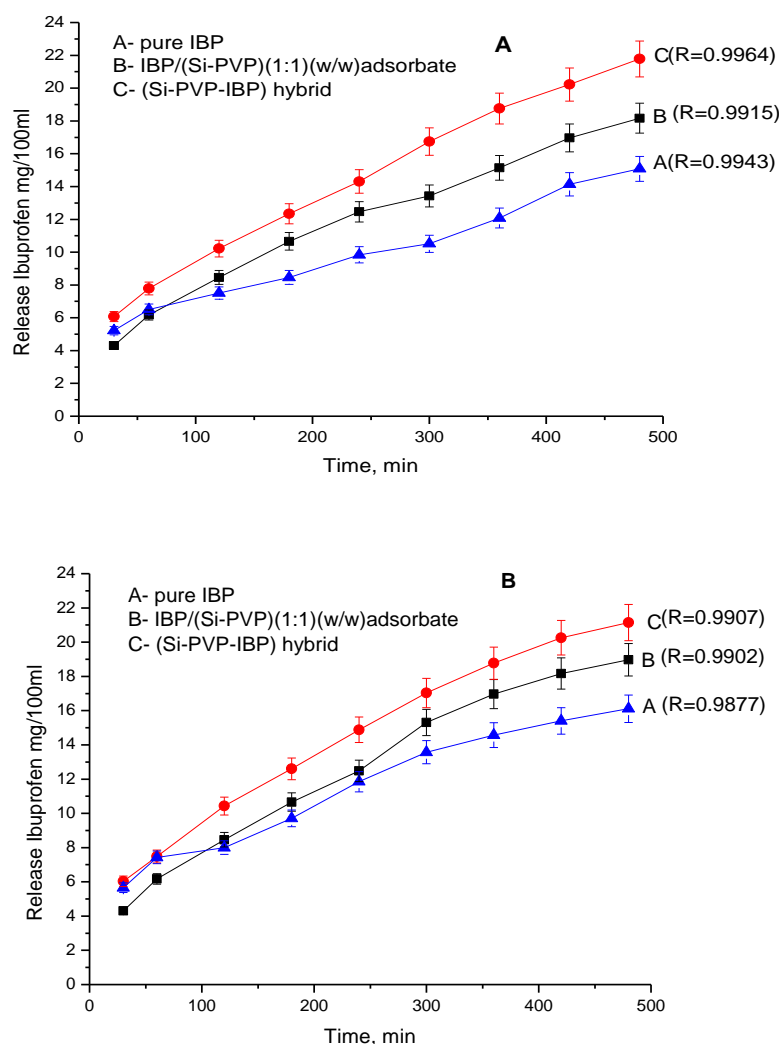
Фигура 67. Профили на разтваряне на лекарствен адсорбат ТЕ-PVP/ИВР

За разлика от 0,1 М НСl и вода, и двата типа моделни системи с ИВР разкриват ефективно удължено освобождаване на лекарството до 8-ия час - около 30 - 40% ИВР се разтварят до 3-ия час и между 70 – 80% ИВР до 8-ия час.

Таблица 22. Равновесна разтворимост на ИВР и количество разтворен Si

Разтвор	Равновесна разтворимост на ИВР [mg/5ml] n = 3			Количество разтворен Si [mg/5ml] за 8 часа n=2	
	чист ИВР	Si-PVP/ИВР адсорбат	Si-PVP-ИВР хибрид	Si-PVP хибрид	Чист гел
0.1 М НСl	1,0 ± 0,06	2.22 ± 0.10	3.14 ± 0.10	0.0002	0.0004
H ₂ O	1,23 ± 0,15	3.17 ± 0.21	5.08 ± 0.21	0.0017	0.0047
Буфер рН 6.8	13,0 ± 0,31	14.25 ± 0.15	17.85 ± 0.06	0.0061	0.198

Важно е също да се отбележи, че профилите на разтваряне на хибрида ТЕ-PVP-ИВР са по-високи от тези на адсорбата, независимо от вида на средата за разтваряне.



Фиг. 68. Сравнителни профили на "in vitro" разтваряне на моделни лекаствени системи TE-PVP-IBP (h) TE-PVP/IBP (a) във вода A) и Б) във 0.1M HCl .

4. Изследване за токсичност на аморфен материал TM-20PVP

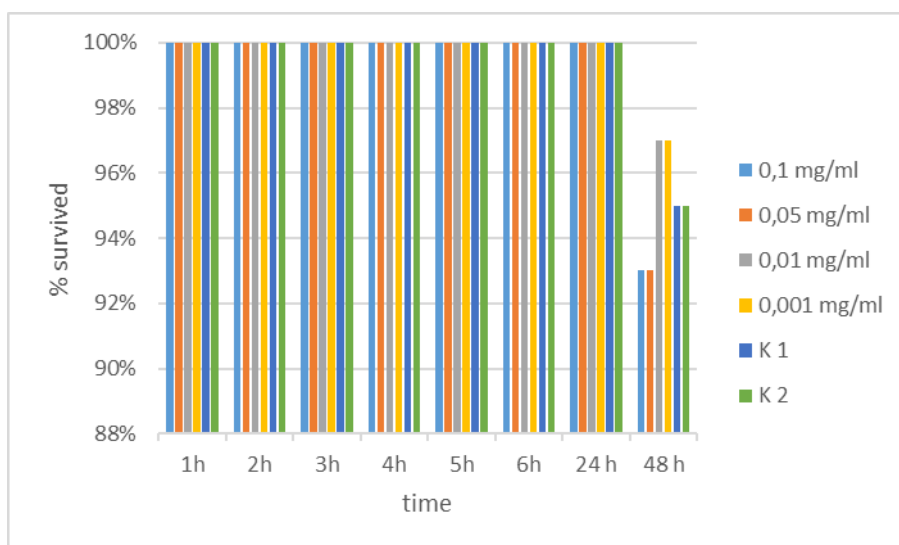
Проведен е тест за токсичност с *Daphnia magna* в съответствие с протокола за остра смъртоносна токсичност на OECD (2004) [239]. *Daphnia magna* (Cladocera, Crustacea; фиг. 71 представлява ключов вид в сладководните екосистеми, отличаващ се с малки размери, кратък жизнен цикъл и висока чувствителност към замърсяване на водната среда.

Целта на експеримента е да се изследва биологичният ефект на синтезирания TM-PVP аморфен материал върху *Daphnia magna*. В експериментите са използвани четири концентрации на хибридният аморфен материал TM-20PVP: 0,1 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,01 mg/ml и 0,001 mg/ml, като за всяка концентрация са проведени три опитни повторения, както и две контролни проби.



Фигура 71. *Daphnia magna*

Резултатите от тестовете за преживяемост на *Daphnia magna* са представени на фиг. 72. От диаграмата се установява, че след 48 часа преживяемостта е 97 % при концентрации 0,01 mg/ml (сив стълб) и 0,001 mg/ml (жълт стълб), както и 93 % при концентрации 0,1 mg/ml (светлосин стълб) и 0,05 mg/ml (оранжев стълб). При контролните проби K1 и K2 преживяемостта след 48 часа е 95 %.



Фигура 72. Преживяемост на *Daphnia magna* третирана с TM-20PVP.

В обобщение, проведените експерименти показват, че аморфният хибриден материал TM-20PVP не проявява изразена токсичност към *Daphnia magna* при изследваните концентрации. Наблюдаваните слаби стимулиращи и инхибиращи ефекти при различни нива на експозиция могат да се обяснят с физикохимичните свойства на материала и динамичното поведение на SiO₂ във водна среда. Получените резултати потвърждават потенциалната биосъвместимост на изследвания материал и подкрепят възможността за неговото приложение в екологично безопасни и биомедицински технологии.

Изводи

1. По метода на преохладената стопилка успешно са синтезирани стъкловидни материали от тройната система $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3$ със структура и желано рН на разтваряне:

- Изучено е поведението на разтваряне стъкловидната матрица, след замяна на CaO и P_2O_5 от класическото BG с Al_2O_3 . Доказано е, че максималната концентрация от Al_2O_3 влияеща благоприятно върху разтварянето е 3 мас.%;
- Проведените „ин витро“ изследвания, потвърждават възможността за прилагане на стъкловидните материали от системата $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{O}$, като носители в моделни лекарствени системи с изменено освобождаване;
- Разработена моделна лекарствена система с участието на Ацетаминофен, чрез прилагане на техниката „solvent deposition“;
- Стъкловиден материал със състав $59\text{SiO}_2\text{-}35\text{Na}_2\text{O}\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}2\text{Ag}_2\text{O}\text{-}1\text{BaO}$, получен по класическа технология на преохладената стопилка, успешно е използван, като агент за третиране на отпадни води.

2. Успешно са проведени изследвания на получени чрез зол-гел техника аморфни SiO_2 - съдържащи материали в системите TEOS-MMA, TMOS-PVP и TEOS-PVP:

- Изучено е влиянието на вида на прекурсора за внасяне на SiO_2 , върху хомогенността, морфологията и структурните особености на силициевата матрица;
- Доказано е, че от двата алкоксида (TEOS, TMOS), TEOS е по-подходящ като носител на лекарствени молекули, а TMOS, като прекурсор за антибактериален елемент;
- За пръв път е изучено поведението на разтворимост на лекарствената молекула на Ibuprofen, след адсорбирането ѝ върху аморфната силициева матрица със състав TEOS-MMA;
- Профилите на лекарствените адсорбати във вода и 0.1 M HCl са значително по-високи от тези на чистия IBP, което потвърждава положителното влияние на носителя върху поведението на разтваряне на лекарственото вещество. Доказано е, че лекарственото вещество взаимодейства с аморфния носител във водни среди с различно рН;
- Изследвани са антибактериалните свойства на получените хибридни материали. Съчетаването им с антибиотик (Ванкомицин) води до повишаване на ефективността им спрямо *Bacillus cereus* и *Staphylococcus epidermidis*.

- Проведени са тестове за токсичност на получените хибридни материали. Установено е, че те не са токсични при концентрации 0,1 mg/ml за планктонни ракообразни от вида *Daphnia magna*.

Научни и научно-приложни приноси на дисертационния труд

1. За първи път е изследвано *in vitro* поведението на трикомпонентен аморфен силикатен стъкловиден материал с високо съдържание на SiO₂, като са установени неговите структурни характеристики и потенциалът му за приложение като носител в системи за доставяне на лекарствени вещества.
2. Установено е, че методът „solvent deposition“ е ефективен подход за получаване на лекарствени адсорбати върху аморфен силикатен носител, като се постига равномерно разпределение на лекарственото вещество върху повърхността на материала.
3. Доказана е приложимостта на синтезираните SiO₂-съдържащи стъкла като носители в лекарствени системи, използвайки Acetaminophen като моделно лекарство вещество, като е установено ефективно взаимодействие между лекарствената молекула и силикатната матрица.
4. Проведено е сравнително изследване на *in vitro* характеристиките на лекарствен хибрид и лекарствен адсорбат, съдържащи SiO₂ и Ибупрофен, при което е установено, че хибридният материал води до приблизително двукратно повишаване на разтворимостта на лекарственото вещество в сравнение със съответния адсорбат.
5. За първи път е изследвана антибактериалната активност на аморфни SiO₂-съдържащи материали, както самостоятелно, така и в присъствие на антибиотик, като е установен потенциал за усилване на антимикробния ефект при комбинирано приложение.

Списък с публикациите включени в дисертацията

1. Yoanna Hristova, Peter Djambaski, Biserka Samuneva, Svetla Bogdanova D.M.M. Salvado, A. Wu, Silicadioxide-methylmetacrylate haybrids as carriers of model drug - ibuprofen. Proceedings of 15th Conference on Glass and Ceramics, vol.I Glass, 26-30 Septembrer **2005**. International House of Scientists, Varna, Bulgaria, pp 239-244, Edithors: B. Samuneva, S. Bachvarov, I. Gutzov, Y.Dimitriev ISBN 978-954-8329-98-9.
2. Yoanna Hristova, Svetla Bogdanova, I.M. Miranda Salvado, A. Wu, Peter Djambaski ,Biserka Samuneva , Study on SiO₂-Polyvinylpyrrolidon hybrid nanomaterial synthesized by sol-gel method, Nanoscience & Nanotechnology,7, **2007**, 176-179, Edited by E.Balabanova and I. Dragieva, ISBN:978-954-580-228-7.
3. Yoanna Hristova, Peter Djambaski ,Biserka Samuneva , Nadya Rangelova ,Svetla Bogdanova, Development of drug adsorbates onto soluble inorganic silicate glass surface: example with acetaminophen, J Mater Sci: Mater Med (**2008**) 19:805–811, DOI 10.1007/s10856-007-3190-7.
4. Albena Bachvarova-Nedelcheva, Yoanna Kostova, Lilia Yordanova,Elena Nenova, Pavletta Shestakova, Iliana Ivanova and Elitsa Pavlova, Sol–Gel Synthesis of Silica–Poly (Vinylpyrrolidone) Hybrids with Prooxidant Activity and Antibacterial Properties, Molecules **2024**, 29, 2675. <https://doi.org/10.3390/molecules29112675>.
5. Yoanna Kostova, Pavletta Shestakova, Albena Bachvarova-Nedelcheva , Silica Containing Hybrids Loaded with Ibuprofen as Models of Drug Delivery Systems, Pharmaceuticals **2025**, 18, 1505 <https://doi.org/10.3390/ph18101505> .

Списък на участията в конференции

Й. Христова, С. Богданова, П. Джамбазки, Б. Самунева, Н. Рангелова Пета Национална Конференция по Химия, 29.09-01.10 2004г., София, Дом на техниката-„ Синтез на неорганични силикатни стъкла за приложение, като носители в лекарствени „сорбати“.

Й. Христова, П. Джамбазки, Б. Самунева, Н. Рангелова, С. Богданова Научна конференция 115 години Университетска Неорганична Химия. Нови материали за индустрията,, София 23.11.2004, Химически Факултет на СУ „Климент Охридски“- Изследване на разтворими неорганични силикатни стъкла за приложения , като носители в лекарствени сорбати.

Yoanna Hristova, Peter Djambaski, Biserka Samuneva, Svetla Bogdanova ,I.M.M. Salvado, A. Wu 15th Conference on Glass and Ceramics, 26-30 September 2005, International House of Scientists, Varna, Bulgaria- Silicadioxide-methylmetacrylate haybrids as carriers of model drug -ibuprofen.

Yoanna Hristova, Peter Djambaski, Biserka Samuneva, Svetla Bogdanova.Научна конференция с международно участие, 60 години катедра „Неорганична химия“, София, 11.11.2005г. Study

on inorganic silicate glass-application as carrier of modified drug systems.

Peter Djambaski ,Yoanna Hristova- Kostova , Biserka Samuneva, Svetla Bogdanova ,I.M.M. Salvado, A. Wu Development of silica base hybrid nanomaterials as, perspective drug carriers,4th Balkan Conference on glass science and technology, 16th Conference on Glass and Ceramics, 27.09-01.10, 2008, International House of Scientists, Varna, Bulgaria

Yordanova L., Ivanova I., Kostova Y., Bachvarova-Nedelcheva A., Sol – gel synthesis of silica - poly (vinylpyrrolidone) hybrids with improved antibacterial properties, France 4th Edition of Chemistry World Conference-17-19.07.2024, Paris, France (Доклад)

Lilia P. Yordanova, Iliana A. Ivanova, Yoanna Kostova, Albena Bachvarova-Nedelcheva, Antibacterial properties of silica - poly (vinylpyrrolidone) hybrids 26th International Conference ,“Materials, Methods & Technologies“, Bulgaria, Burgas, August 15-18, 2024.

Лилия Йорданова, Илияна Иванова, Йоанна Костова, Албена Бъчварова-Неделчева,135 години Университетско образование по неорганична химия- Зол-гел синтез на силициево-поли (винилпиролidon) хибридни наноматериали с антигъбни свойства , 30-31.10.2024, СУ, Факултет по химия и фармация, София, България

Lilia Yordanova , Yoanna Kostova, Elitsa Pavlova , Albena Bachvarova-Nedelcheva, Elena Nenova , Iliana Ivanova, Optical Properties and Antimicrobial Activity of Si /PVP Hybrid Material Combined with Antibiotics,, 6th Edition of the Advanced Chemistry World Congress March 27-28, 2025 ,London, UK

Забелязани цитати

Цитати - 1 бр.

Цитирана статия: Yoanna Hristova, Peter Djambaski ,Biserka Samuneva , Nadya Rangelova ,Svetla Bogdanova, Development of drug adsorbates onto soluble inorganic silicate glass surface: example with acetaminophen, J Mater Sci: Mater Med (2008) 19:805–811, <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3190-7>.

Цитати - 4 бр.

Цитирана статия: Albena Bachvarova-Nedelcheva, Yoanna Kostova, Lilia Yordanova,Elena Nenova, Pavletta Shestakova, Iliana Ivanova and Elitsa Pavlova, Sol–Gel Synthesis of Silica–Poly (Vinylpyrrolidone) Hybrids with Prooxidant Activity and Antibacterial Properties, Molecules **2024**, 29, 2675. <https://doi.org/10.3390/molecules29112675>.