

Use of mesoporous silicas as adsorbents for biologically active substances of natural origin

Zastosowanie mezoporowatych krzemionek jako nośników substancji biologicznie czynnych pochodzenia naturalnego



DOI: 10.15199/62.2025.7.5

A review, with 20 refs., of use of mesoporous silicas as the carriers of active agents from plant raw materials. The raw materials particularly rich in polyphenolic compds. include plants from the genus Vaccinium, common sage, and thyme. Mesoporous molecular sieves contribute to improving the bioavailability of substances such as resveratrol and components of essential oils, making them useful in cancer therapy, the prodn. of wound dressings, and antibacterial coatings.

Keywords: mesoporous silicas, adsorption, carriers of active agents, bioavailability

Przegląd piśmiennictwa dotyczący zastosowania mezoporowatych krzemionek jako nośników substancji zawartych w surowcach roślinnych. Surowcami szczególnie obfitującymi w związki polifenolowe są rośliny z rodzaju *Vaccinium*, szalwia lekarska czy tymianek pospolity. Mezoporowate sita molekularne przyczyniają się do poprawy dostępności biologicznej takich substancji, jak resweratrol czy składniki olejków eterycznych, przez co znajdują zastosowanie w terapii chorób nowotworowych, otrzymywaniu opatrunków oraz powłok przeciwbakteryjnych.

Słowa kluczowe: mezoporowate krzemionki, adsorpcja, nośniki substancji biologicznie czynnych, biodostępność

Właściwe dostarczanie substancji leczniczych podczas leczenia chorób stanowi kluczowy element w osiągnięciu celu, jakim jest poprawa stanu zdrowia pacjenta. Substancje lecznicze wykazują zróżnicowane właściwości osiągania swojego celu molekularnego (właściwe miejsce działania leku) uwarunkowane ich rozpuszczalnością (na ogół słabą) i zdolnością przenikania przez błony komórkowe. Właściwości te warunkują także skuteczność działania substancji pochodzenia naturalnego rozpatrywanych niekiedy jako prekursorzy lub struktury wiodące leków. Ograniczenia biodostępności składników aktywnych pochodzenia naturalnego wynikają m.in. z ich słabej rozpuszczalności.

Ponadto związki aktywne pochodzenia roślinnego po podaniu do ustroju napotykać wiele barier natury farmakokinetycznej, takich jak rozkład w kwasowym środowisku soku żołądkowego, metabolizm i mała absorpcja w jelicie, które przyczyniają się do niepowodzeń badań klinicznych¹⁾. Jedną ze strategii zapobiegania powyższym ograniczeniom jest „zamknięcie” naturalnych metabolitów roślin w ochronnych, biokompatybilnych matrycach, niekiedy o biodegradowalnym charakterze. Wykazano, że zastosowanie takich materiałów jako nośników w systemach dostarczania substancji leczniczych (*drug delivery system*) może znacząco poprawić efektywność terapeutyczną.



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.



Alicja SZKOŁUT jest studentką IV roku farmacji na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Jest również członkiem Studenckich Kół Naukowych działających przy Zakładzie Chemii Farmaceutycznej oraz Zakładzie Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych tej samej uczelni.

tyczną naturalnych metabolitów roślinnych, minimalizując jednocześnie skutki uboczne¹⁾. Dodatkowo zastosowanie osiągnięć nanotechnologii w obszarze dostarczania leków pozwala na istotne przyspieszenie rozpuszczania związków aktywnych, poprawę ich stabilności chemicznej i fizycznej, kontrolowane uwalnianie oraz zmniejszenie toksyczności. Niektóre formuły oparte na nanośnikach zawierające naturalne ekstrakty roślinne znajdują się już na etapie badań przedklinicznych i klinicznych albo uzyskały pozytywną opinię Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA).

Ze względu na unikatowe właściwości fizykochemiczne, mezoporowate substancje są od prawie 25 lat badane jako nośniki wielu substancji aktywnych. Mezoporowate krzemionki charakteryzują się znaczną powierzchnią właściwą, dużą objętością porów, dobrą stabilnością mechaniczną i termiczną, a także możliwością modyfikacji ich powierzchni²⁾. Materiały te wykazują również właściwości wiązania składników lotnych, przez co zapewniają im ochronę przed ulatnianiem się³⁾. W ujęciu historycznym pierwszą pracę poświęconą zastosowaniu mezoporowatej krzemionki (MCM-41) jako nośnika substancji leczniczej (ibuprofen) opublikowali w 2001 r. Vallet-Regi i współpracownicy⁴⁾. Obecnie mezoporowate substancje, poza ich zastosowaniem jako nośników leków^{5, 6)}, są przedmiotem badań poświęconych procesom adsorpcji substancji o właściwościach przeciwutleniających, takich jak: kwasy fenolowe⁷⁾, flawonoidy⁸⁾, alkaloidy⁹⁾ i związki o charakterze steroidowym¹⁰⁾.

Ideę zastosowania mezoporowatych nośników w procesie adsorpcji i uwalniania związków pochodzenia naturalnego o właściwościach przeciwutleniających i przeciwbakteryjnych przedstawiono na rysunku.

Mezoporowate krzemionki jako nośniki substancji biologicznie czynnych

Do kategorii kwasów fenolowych zalicza się m.in. kwas kawowy, kwas *trans*-ferulowy i kwas *p*-kumarowy. Substancje te wykazują działanie przeciwutleniające,



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.

* Adres do korespondencji:

Zakład Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych, 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: malgorzata.geszke@pum.edu.pl

przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe. Odnaczają się one jednak małą biodostępnością, wynikającą m.in. z ich szybkiego metabolizmu, co może ograniczać ich zastosowanie w leczeniu¹¹⁾. Są to związki podatne na degradację w wyniku utleniania, co ogranicza ich stabilność i efektywność terapeutyczną¹²⁾. Źródłem związków polifenolowych oraz flawonoidowych są rośliny z rodziny *Vaccinium*, takie jak borówka brusznica (*V. vitis-idaea* L.) lub borówka czarna (*V. myrtillus*), szalwia lekarska (*Salvia officinalis* L.), a także tymianek pospolity (*Thymus serpyllum* L.). Z kolei resweratrol jest polifenolem wytwarzanym przez rośliny w odpowiedzi na czynniki stresogenne. Substancja ta wykazuje działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, kardioprotekcyjne oraz aktywność przeciwnowotworową. Pomimo interesujących właściwości biologicznych związków ten odnacza się słabą rozpuszczalnością, wykazuje krótki okres biologicznego półtrwania i jest szybko eliminowany z organizmu, co warunkuje jego małą biodostępność^{13, 14)}. Źródłem związków polifenolowych są także owoce aronii czarnej (*Aronia melanocarpa*)¹⁵⁾ oraz wyłoki winogronowe stanowiące odpad przemysłu fermentacyjnego (produkcja wina). Zagospodarowanie tych ostatnich jest istotne z uwagi na kwestie środowiskowe¹⁶⁾.

Ionita i współpracownicy¹³⁾ zbadali wpływ kilku mezoporowatych krzemionek (MCM-41, MCM-48, SBA-15, SBA-16, FDU-12 i MCF) zawierających zaadsorbowany resweratrol na proces apoptozy oraz cykl komórkowy komórek ludzkiego raka płuc (A549), raka piersi (MDA-MB-231) oraz ludzkich fibroblastów skóry. Badacze ocenili również wpływ modyfikacji powierzchni mezoporowatej matrycy SBA-15 m.in. grupami aminopropylowymi, izocyjanowymi, fenyłowymi, merkaptopropylowymi i karboksylowymi na proces adsorpcji i uwalniania resweratrolu. Stwierdzono szybsze rozpuszczanie (uwalnianie) resweratrolu z powierzchni funkcjonalizowanych matryc krzemionkowych w porównaniu z szybkością rozpuszczania czystej substancji. Największą szybkość uwalniania przeciwutleniacza obserwowano w przypadku zastosowania nośnika SBA-15 modyfikowanego grupami karboksylowymi. Z kolei krzemionki modyfikowane grupami merkaptopropylowymi i izocyjanowymi wykazywały istotne działanie przeciwnowotworowe wobec komórek raka płuc i raka piersi, co podkreśla ich potencjalne zastosowanie w terapiach przeciwnowotworowych¹³⁾. W innej pracy¹⁴⁾ oceniono potencjalne zastosowanie mezoporowatych nanocząstek krzemionki „wypełnionych” resweratrolem w terapii czerniaka u ludzi. Autorzy stosowali nośnik charakteryzujący się wysokim stopniem wypełnienia polifenolem, sięgającym 93% mas. Podczas przeprowadzonych studiów poświęconych uwalnianiu tej substancji czynnej wykazano, że w przypadku prowadzenia procesu w buforze o pH = 5,2 (odczyn mikrośrodowiska tkanek objętych procesem nowotworowym) obserwowano szybsze uwalnianie polifenolu aniżeli w środowisku o pH = 7,4. Warto podkreślić, że uwalnianie resweratrolu z opracowanego układu terapeutycznego następowało w sposób

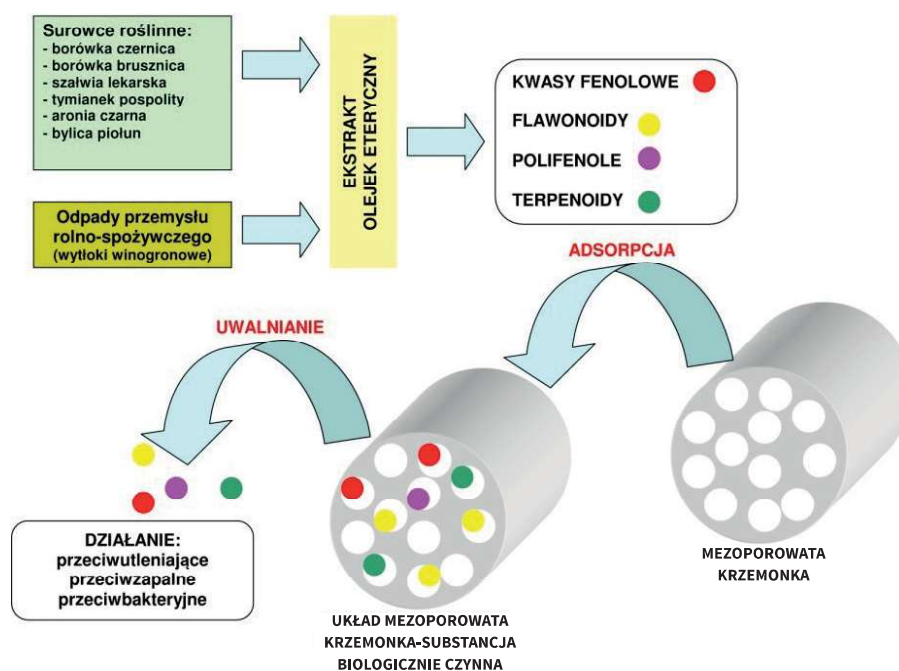


Figure. Use of mesoporous silica in biologically active substances adsorption and release

Rysunek. Zastosowanie mezoporowatej krzemionki w procesie adsorpcji i uwalniania substancji biologicznie czynnych

stopniowy, nie obserwowano tzw. efektu „wybuchu” (*burst release*), co może sprzyjać stabilnemu dostarczaniu tej substancji czynnej do komórek nowotworowych. Podczas badań cytotoksyczności przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano spadek żywotności linii komórkowych czerniaka (komórki bezbarwnikowe) oraz MNT-1 (komórki melanotyczne) wobec mezoporowatych cząstek zawierających resweratrol¹⁴).

Szczególnie interesujące wydaje się również zastosowanie mezoporowatych adsorbentów jako nośników olejków eterycznych. Połączenie tych związków z krzemionkowymi materiałami mezoporowatymi może przyczynić się do znaczącego postępu w terapii wielu chorób, m.in. nowotworów¹⁷. Olejki eteryczne to mieszaniny złożone z kilkudziesięciu związków chemicznych, stanowiących wtórne metabolity roślin, głównie o budowie terpenowej. Wykazują one właściwości przeciwutleniające, bakteriobójcze, grzybobójcze i przeciwpasożytnicze. Ze względu na zawartość związków terpenowych, takich jak np. 1,8-cyneol, charakteryzują się one właściwościami antyseptycznymi, stąd stanowią doskonałą alternatywę dla syntetycznych leków przeciwbakteryjnych¹⁸. Jednak wysoka lotność, reaktywność oraz słaba rozpuszczalność w wodzie znacznie ogranicza ich zastosowanie. Wykorzystanie mezoporowatych matryc jako nośników tych substancji pozwala ograniczyć te niekorzystne, z farmaceutycznego punktu widzenia, właściwości fizykochemiczne¹⁹.

Ballarre i współpracownicy¹⁸ opracowali powłokę kompozytową, wykazującą właściwości przeciwbakteryjne. W tym celu na powierzchni cząstek mezoporowatego bioaktywnego szkła (*mesoporous bioactive glass*) składającego się z SiO₂ (60%), CaO (30%) oraz P₂O₅ (10%) zaadsorbowano olejek

eteryczny otrzymany z gatunku *Melaleuca armillaris* oraz mieszaninę tego olejku z antybiotykiem (gentamycyna). Tak przygotowane cząstki autorzy zawiesili w żelu chitozanowym w celu naniesienia ich na powierzchnię tytanowego podłoża. W przypadku cząstek zawierających wyłącznie olejek eteryczny obserwowano uwolnienie 72% olejku w pierwszych 24 h prowadzenia eksperymentu (bufor fosforanowy, pH = 7,4), natomiast po 48 h uwolniło się 80% olejku eterycznego. Wykazano również, że otrzymane preparaty przyczyniały się do powstawania warstwy hydroksyapatytu po 7-dniowej inkubacji w sztucznym płynie ustrojowym. Dowiedziano również, że obie formuły wykazywały silniejszą aktywność przeciwbakteryjną wobec *E. coli* aniżeli *S. aureus*¹⁸. Doustne podanie olejków eterycznych może powodować brak osiągnięcia przez nie stężenia terapeutycznego. Zespół Olariu i współpracownicy³ umieścił wewnątrz porów krzemionki olejek eteryczny otrzymany z bylicy piołunu (*Artemisia absinthium*), wykazujący aktywność przeciwrakową. W pracy³ porównano 8 różnych metod inkorporowania olejku eterycznego wewnątrz porów nośnika. Stosowano m.in. metodę z użyciem wyparki rotacyjnej, adsorpcję oparów olejku, metodę z użyciem przepływu gazu obojętnego (azotu) w warunkach chłodniczych (2–5°C) i homogenizację ręczną za pomocą młynka agatowego. Największe ilości olejku zaadsorbowano podczas stosowania przepływu gazu obojętnego. Zastosowanie mezoporowatego nośnika zmniejszało szybkość uwalniania składników olejku³.

Kolejnym źródłem przeciwutleniaczy są ekstrakty surowców roślinnych. Buda i współpracownicy¹⁵ porównali wpływ czystego ekstraktu polifenolowego z owoców aronii czarnej oraz tego samego ekstraktu „zamkniętego” wewnątrz

porów krzemionki MCM-41 na jego właściwości przeciwbakteryjne oraz na żywotność komórek nowotworowych czerniaka ludzkiego A375 (badania *in vitro*). Podczas przeprowadzonych badań wykazano, że opracowany układ terapeutyczny krzemionka MCM-41-ekstrakt wykazuje silniejsze działanie przeciwbakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich aniżeli czysty ekstrakt z owoców aronii czarnej. Autorzy artykułu podkreślili, że zastosowana matryca krzemionkowa jest dobrym „gospodarzem” dla ekstraktu z aronii czarnej, zapewniając jego właściwości przeciwutleniające, antibakteryjne i przeciwnowotworowe *in vitro*¹⁵⁾.

Deaconu i współpr.²⁰⁾ opracowali opatrunek na rany złożony z rusztowania kolagenowego zawierającego jony cynku oraz mezoporowate nanocząstki krzemionki zawierające zaadsorbowany ekstrakt z liści dzikiej borówki. Autorzy pracy udowodnili, że zarówno jony cynku obecne w kolagenowym rusztowaniu, jak i ekstrakt polifenolowy zawarty wewnątrz porów krzemionki przyspieszają gojenie się ran. Wykazano, że układ krzemionka-ekstrakt charakteryzuje się większą aktywnością przeciwbakteryjną wobec *P. aeruginosa* i *S. aureus* w porównaniu z czystym ekstraktem. Odnacza się też lepszą biokompatybilnością i korzystniejszym działaniem przeciwzapalnym (zmniejszanie stężenia czynników prozapalnych: IL-1 β i TNF- α). Podobny wpływ mezoporowatego nośnika na aktywność biologiczną ekstraktu roślinnego wykazali także Brezoiu i współpr.¹⁶⁾ podczas badań *in vitro* (linie komórkowe fibroblastów NIH3T3) poświęconych ocenie właściwości przeciwutleniających ekstraktu z wyłoków winogronowych zaadsorbowanego na modyfikowanej krzemionce MCM-41. Z kolei w innej pracy¹⁵⁾ wykazano, że zastosowanie mezoporowatego adsorbentu (MCM-41) poprawia stabilność fotochemiczną związków polifenolowych zawartych w ekstrakcie szalwii lekarskiej i tymianku pospolitego.

Podsumowanie

Niektóre substancje pochodzenia naturalnego zawarte w olejkach eterycznych i ekstraktach roślinnych mogą charakteryzować się słabą dostępnością biologiczną wynikającą odpowiednio z ich lotności i słabej rozpuszczalności. Mezoporowate adsorbenty z powodu swojej nanoporowości oraz rozwiniętej powierzchni przyczyniają się do

poprawy ich dostępności biologicznej. Krzemionkowe sita molekularne stosowane są jako nośniki substancji biologicznie czynnych w systemach ich kontrolowanego dostarczania (np. w terapii przeciwnowotworowej), opatrunkach i elementach implantów.

Publikację sfinansowano ze środków MEiN (w 2025 r.) w ramach projektu nr WFB-406/S/2025 realizowanego na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Otrzymano: 16-06-2025 Zrecenzowano: 24-06-2025
Zaakceptowano: 25-06-2025 Opublikowano: 18-07-2025

LITERATURA

- [1] H.S. Rahman, H.H. Othman, N.I. Hammadi, S.K. Yeap, K.M. Amin, N.A. Samad, N.B. Alitheen, *Int. J. Nanomedicine* 2020, **15**, 2439.
- [2] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Mater. Sci. Eng. C* 2015, **49**, 114.
- [3] B. Purcareanu, A. Bicu, M.-A. Florea, V. Drumea, D.E. Mihaiescu, L. Olariu, *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2021, **12**, 450.
- [4] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R.P. del Real, J. Perez-Pariente, *Chem. Mater.* 2001, **13**, 308.
- [5] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2020, **13**, 2913.
- [6] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Pharmaceutics* 2022, **14**, 1542.
- [7] M. Geszke-Moritz, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2019, **98**, nr 1, 86.
- [8] M. Moritz, A. Stoińska, M. Geszke-Moritz, *Przem. Chem.* 2024, **103**, nr 9, 990.
- [9] M. Geszke-Moritz, A. Stoińska, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2023, **102**, nr 7, 722.
- [10] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2019, **12**, 3671.
- [11] G. Petrisor, L. Motelica, D. Ficai, R.D. Trusca, V.-A. Surdu, G. Voicu, O.C. Oprea, A. Ficai, E. Andronescu, *Materials* 2022, **15**, 7982.
- [12] A.-M. Brezoiu, M. Prundeanu, D. Berger, M. Deaconu, C. Matei, O. Oprea, E. Vasile, T. Negreanu-Pirjol, D. Muntean, C. Danciu, *Nanomaterials* 2020, **10**, 820.
- [13] S. Ioniță, D. Lincu, R.-A. Mitran, L. Ziko, N.K. Sedky, M. Deaconu, A.-M. Brezoiu, C. Matei, D. Berger, *Pharmaceutics* 2022, **14**, 203.
- [14] D. Marinheiro, B.J.M.L. Ferreira, P. Oskoei, H. Oliveira, A.L. Daniel-da-Silva, *Materials* 2021, **14**, 1382.
- [15] V. Buda, A.-M. Brezoiu, D. Berger, I.Z. Pavel, D. Munteanu, D. Minda, C.A. Dehelean, C. Soica, Z. Diaconeasa, R. Folescu, C. Danciu, *Pharmaceutics* 2020, **12**, 838.
- [16] A.-M. Brezoiu, L. Bajenaru, D. Berger, R.-A. Mitran, M. Deaconu, D. Lincu, A.S. Guzun, C. Matei, M.G. Moisescu, T. Negreanu-Pirjol, *Antioxidants* 2020, **9**, 696.
- [17] K. AbouAitah, W. Lojkowski, *Pharmaceutics* 2021, **13**, 143.
- [18] J. Ballarre, D. Buldain, I. Unalan, J.I. Pastore, N. Mestorino, A.R. Boccaccini, *Nanomaterials* 2023, **13**, 34.
- [19] E. Poyatos-Racionero, G. Guari-Borràs, M. Ruiz-Rico, Á. Morellá-Aucejo, E. Aznar, J.M. Barat, R. Martínez-Mañez, M.D. Marcos, A. Bernardos, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, **22**, 3795.
- [20] M. Deaconu, A.-M. Pelipcean, A.-M. Brezoiu, R.-A. Mitran, A.-M. Seciu-Grama, C. Matei, D. Berger, *Int. J. Nanomed.* 2024, **19**, 7673.