

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.10.072>

УДК 541.183 : 543.544-414.2

**Т.В. Крупская,
А.А. Ругаль, В.В. Туров**

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, Киев
E-mail: ann_rugal@ukr.net

Особенности связывания воды в композитных системах SiO₂/левомицетин и SiO₂/левомицетин/АМ1

Представлено членом-корреспондентом НАН Украины В.В. Туровым

Методом низкотемпературной ¹H ЯМР спектроскопии изучено связывание воды в композитных системах на основе кремнезема с адсорбционно закрепленным на его поверхности левомицетином (SiO₂/левомицетин) и с SiO₂/левомицетин с метилкремнеземом (АМ1). Показано, что иммобилизация левомицетина приводит к некоторому повышению гидрофильных свойств и величины связывания воды. Замена воздуха жидкой гидрофобной средой (CDCl₃) сопровождается ростом величины межфазной энергии на 0–30 %, а введение в композит АМ1 — ее увеличением более чем в четыре раза, что позволяет использовать такие композитные системы для создания препаратов пролонгированного действия.

Ключевые слова: нанокремнезем, левомицетин, метилкремнезем, низкотемпературная ЯМР ¹H спектроскопия, межфазная энергия.

Перспективным направлением в создании лекарственных средств нового поколения является использование сложных композитных систем, в которых обычно входящие в состав таблетированных лекарственных форм сопутствующие вещества не только регулируют физико-химические свойства таблеток, но и активно участвуют в управлении фармакокинетикой, задерживая или облегчая высвобождение биологически активных веществ. Высокодисперсные кремнеземы, полученные пирогенным синтезом [1], давно используют в качестве наполнителей лекарственных форм, препятствующих их слеживанию и набуханию [2, 3]. Кроме того, в результате многочисленных исследований установлено, что пирогенный нанокремнезем может сам выступать в виде лекарственного вещества, обеспечивающего эффективную детоксикацию организма, или в роли носителя лекарственных средств, повышающих биоактивность иммобилизованных на нем препаратов [4, 5]. При этом мерой активности носителя на процесс высвобождения лекарственных веществ может служить его влияние на энергию связывания воды. Действительно, чем прочнее межфазная вода связы-

вається с поверхністю, тем медленнее должна происходить десорбция связанных с поверхностью веществ, которые перед их попаданием в биологические жидкости должны преодолеть приповерхностный слой связанной воды. Повышая энергию связывания воды с помощью введения в композитную систему активных добавок, можно управлять скоростью десорбции и создавать препараты пролонгированного действия.

Целью настоящего исследования являлась оценка воздействия на энергию связывания воды в модельной композитной системе, созданной на основе уплотненного гидрофильного кремнезема SiO_2 [6] и левомицетина (Lev) [7], добавки твердого метилкремнезема (АМ1) и жидкого дейтерохлороформа (CDCl_3).

Экспериментальная часть. В качестве метода исследования была выбрана низкотемпературная ^1H ЯМР спектроскопия [8, 9], с помощью которой по понижению температуры замерзания межфазной воды можно следить за изменением свободной энергии Гиббса в слое незамерзающей воды и распределением по радиусам кластеров воды, находящейся в межчастичных зазорах кремнезема.

В качестве носителя Lev использовали гидроуплотненный нанокремнезем SiO_2 с насыпной плотностью 300 мг/мл, произведенный в соответствии с методикой, описанной в [6]. Нанесение на его поверхность Lev осуществляли путем совместного перетирания навесок кремнезема и Lev (99 : 1) в агатовой ступке в течение 15 мин. Полученный композитный материал использовали как основу для дальнейшего структурного модифицирования. Часть его подвергали дополнительной механической нагрузке в присутствии 1200 мг/г воды, при этом его насыпная плотность увеличивалась до 600 мг/мл. К остальной части материала перед его увлажнением добавлялось равное по массе количество гидрофобного кремнезема (АМ1). После чего образец подвергали механической нагрузке до формирования однородного композитного материала с насыпной плотностью 210 мг/мл (интенсивное перетирание в фарфоровой ступке в течение 30 мин). Таким образом, получали четыре образца, содержащих равное количество адсорбированной воды (1200 мг/г). Использовались нанокремнеземы SiO_2 и АМ1 производства Калушского опытно-экспериментального завода Института химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины.

Спектры ^1H ЯМР снимали на ЯМР спектрометре высокого разрешения (Varian Mercury) с рабочей частотой 400 МГц. Использовали восемь 60° зондирующих импульсов длительностью 1 мкс при ширине полосы 20 кГц. Температуру в датчике регулировали термopриставкой Bruker VT-1000 с точностью ± 1 град. Измерения проводили в 5-мм измерительных ампулах. В качестве гидрофобной дисперсионной среды использовали хлороформ (CDCl_3), в котором содержание дейтерия составляло 99,9 %. Для определения связывания воды в композитах измеряли температурные зависимости интенсивности сигнала незамерзающей воды в процессе нагревания образцов от 200–210 К до 285 К. При этом интенсивность сигналов определяли путем интегрирования спектров с использованием процедуры корректировки нулевой линии. Точность интегрирования была не меньше ± 10 %. Поскольку количество воды в образцах было постоянным и равным 1200 мг/г, по интенсивностям сигналов рассчитывали зависимости концентрации незамерзающей воды (C_{uw}) от температуры, а на их основе с использованием эмпирического соотношения, полученного на основе температурного изменения свободной энергии Гиббса для льда ($\Delta G = 0,036(T - 273)$) [10], рассчитывали зависимость $\Delta G(C_{uw})$, интегрирование которой во всем диапазоне изменения

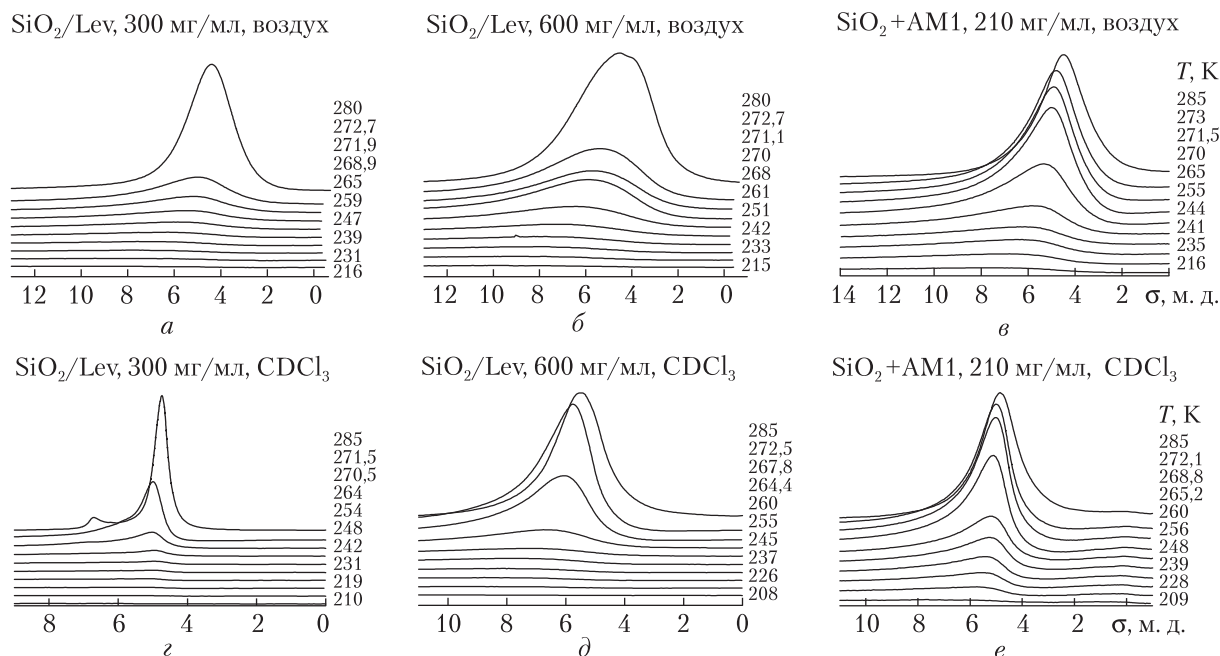


Рис. 1. Снятые при разных температурах спектры ^1H ЯМР незамерзающей воды в композитных системах SiO_2/Lev (а, б, z, д) и $\text{SiO}_2/\text{Lev}+\text{AM1}$ (в, е) в воздушной среде (а, б, в) и в среде CDCl_3 (z, д, е)

C_{uw} позволяло оценить межфазную энергию воды, определяющую суммарное понижение свободной энергии воды, обусловленное присутствием границ раздела фаз (γ_s) [8, 9].

$$\gamma_s = -K \int_0^{C_{uw}^{\max}} \Delta G(C_{uw}) dC_{uw}. \quad (1)$$

где C_{uw}^{\max} — общее количество незамерзающей воды при $T = 273$ К.

Распределения по радиусам кластеров адсорбированной воды рассчитывали в соответствии с уравнением Гиббса—Томсона:

$$\Delta T_m = T_m(R) - T_{m,\infty} = \frac{2\sigma_{sl}T_{m,\infty}}{\Delta H_f \rho R}, \quad (2)$$

где $T_m(R)$ — температура плавления льда, локализованного в порах радиуса R ; $T_{m,\infty}$ — температура плавления объемного льда; ρ — плотность твердой фазы; σ_{sl} — энергия взаимодействия твердого тела с жидкостью; ΔH_f — объемная энтальпия плавления. Для практического использования уравнение (1) можно применять в виде $\Delta T_m = (k/R)$, в котором константа k для многих гетерогенных систем, содержащих воду, близка к 50 град·нм [11].

Результаты и их обсуждение. Снятые при разных температурах спектры ^1H ЯМР незамерзающей воды для композитных систем, приготовленных на основе SiO_2/Lev и $\text{SiO}_2/\text{Lev}+\text{AM1}$, приведены на рис. 1. Измерения проводились в воздушной среде или среде CDCl_3 . В воздушной среде вода наблюдается в виде одного сигнала, химический сдвиг которого с нагреванием уменьшается от 7–9 м. д. при $T = 210$ К до 4,5–5 м. д. при $T = 285$ К, что

связано с уменьшением степени ассоциированности адсорбированной воды [8]. При измерениях в среде CDCl_3 в спектрах могут появляться сигналы воды с разной ассоциированностью (см. рис. 1, *з*) и слабоинтенсивные сигналы слабоассоциированной воды ($\delta_H = 0-2$ м. д.).

На рис. 2 приведены зависимости интенсивности сигналов незамерзающей воды от температуры и полученные на их основе зависимости изменения свободной энергии Гиббса от концентрации незамерзающей воды, построенные в координатах $\Delta G(T)(C_{uw})$. С помощью интегрирования зависимостей $\Delta G(C_{uw})$ в соответствии с формулой (1) могут быть рассчитаны значения межфазной энергии изученных систем, а из температурных зависимостей $C_{uw}(T)$ в соответствии с формулой (2) – распределения по радиусам кластеров адсорбированной воды.

Полученные результаты суммированы на рис. 3. На рис. 3, *б* приведены также значения межфазных энергий для исходного уплотненного SiO_2 без иммобилизованного на его поверхности Lev. В соответствии с данными рис. 3, *б*, при $C_{\text{H}_2\text{O}} = 1200$ мг/г для исходного SiO_2 $\gamma_s = 7,7$ Дж/г.

Такой эффект наблюдается для большого количества гидрофильных материала-

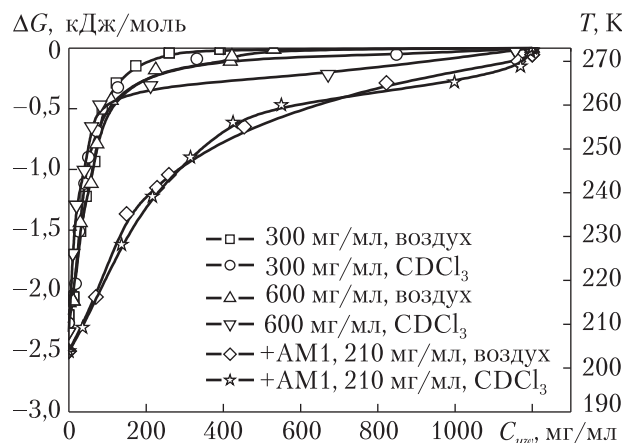


Рис. 2. Зависимости концентрации незамерзающей воды от температуры и изменения свободной энергии Гиббса от концентрации незамерзающей воды, построенные в координатах $\Delta G(T)(C_{uw})$

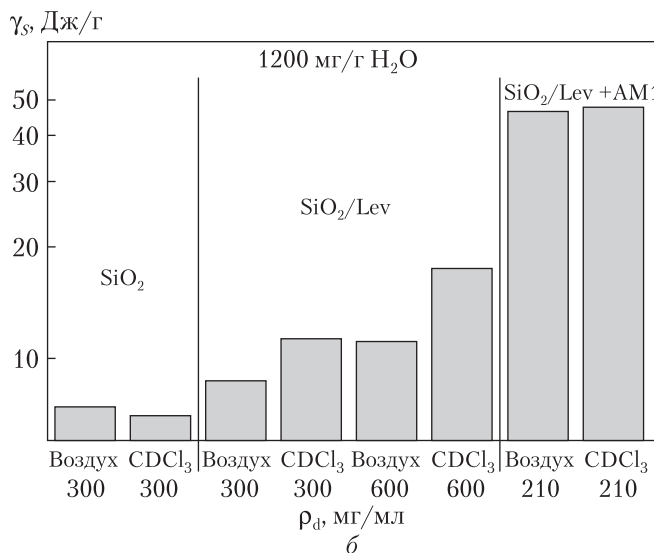
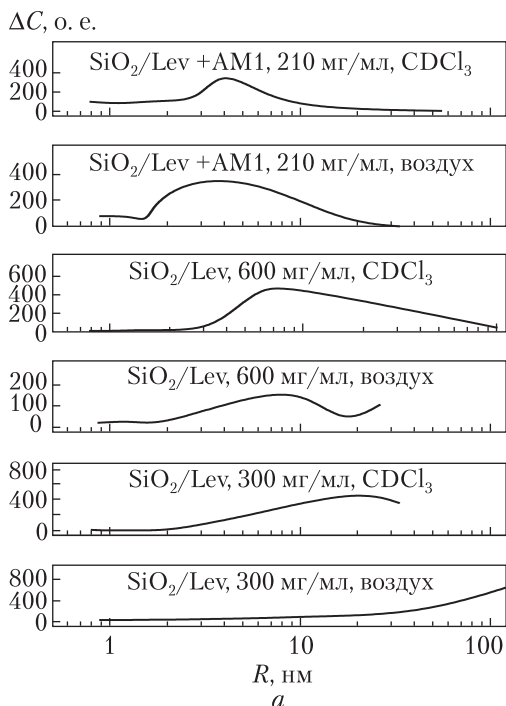
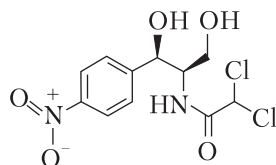


Рис. 3. Распределения по радиусам кластеров воды, адсорбированной в композитных системах SiO_2 /Lev и SiO_2 /Lev+AM1 (*а*) и диаграмма изменения величины межфазной энергии воды при варьировании насыпной плотности и состава системы (*б*)

лов [8, 9]. Lev (хлорамфеникол) — вещество, плохо растворимое в воде и практически не растворимое в слабополярных органических растворителях. Его структурная формула



Молекулы хлорамфеникола содержат несколько типов гидрофильных центров, благодаря которым при иммобилизации его на поверхности кремнезема можно ожидать некоторого роста ее гидрофильности. Действительно, для композита SiO_2/Lev (при $\rho_d = 300$ мг/мл) по сравнению с исходным SiO_2 (см. рис. 3, б) наблюдается некоторое возрастание энергии связывания адсорбированной воды (в воздушной среде $\gamma_s = 9$ Дж/г). Однако в отличие от исходного кремнезема гидрофобная дисперсионная среда не уменьшает, а увеличивает связывание воды с поверхностью ($\gamma_s = 11,5$ Дж/г). Это происходит благодаря уменьшению среднего радиуса кластеров адсорбированной воды (см. рис. 3, а). Рост насыпной плотности композита, который имеет место при высоких механических нагрузках, прилагаемых к образцу, влечет за собой дальнейшее повышение связывания адсорбированной воды, как в воздушной, так и в жидкой гидрофобной среде ($\gamma_s = 11$ и 18 Дж/г соответственно). При этом на поверхности композитной системы стабилизируются кластеры адсорбированной воды, средний радиус которых составляет 18 нм (см. рис. 3, а).

Можно было ожидать, что приготовление композитной системы на основе смеси $1 : 1$ SiO_2 и AM1 приведет к существенному уменьшению энергии связывания воды, поскольку гидрофобный кремнезем способен стабилизировать воду в виде микронных капель, окруженных частицами самого кремнезема [12]. Однако наблюдается противоположный эффект — в композитной системе $\text{SiO}_2/\text{Lev} + \text{AM1}$ величина γ_s сильно увеличивается и составляет 45 Дж/г, а средний радиус кластеров адсорбированной воды уменьшается до $R = 13$ нм. Наиболее вероятно, что при формировании гидрофильно-гидрофобной композитной системы, содержащей Lev, частицы AM1, включенные в зазоры между частицами гидрофильного SiO_2 , препятствуют формированию больших кластеров межфазной воды. Одновременно происходит уменьшение влияния на величину межфазной энергии присутствия жидкой гидрофобной среды (рис. 3, б).

Таким образом, в композитных системах, содержащих равные количества гидрофильного и гидрофобного кремнеземов, появляется возможность существенного повышения связывания воды, что может быть использовано при разработке препаратов пролонгированного действия.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Gun'ko V.M., Mironyuk I.F., Zarko V.I., Turon V.V., Voronin E.F., Pakhlov E.M., Goncharuk E.V., Leboda R., Skubiszewska-Zięba J., Janusz W., Chibowski S., Levchuk Yu.N., Klyueva A.V. Fumed silicas possessing different morphology and hydrophilicity. *J. Colloid Interface Sci.* 2001. **242**, С. 90–103. doi: <https://doi.org/10.1006/jcis.2001.7736>
2. Edible protein containing substances: US446988 A23J3/20; опубл. 21.08.1984
3. Basic characteristics of aerosil. Technical Bulletin Pigments. № 11. Hanau: Degussa AG, 1997. 80 p.

4. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния: Чуйко А.А. (ред.). Киев: Наук. думка, 2003. 416 с.
5. Туров В.В., Геращенко И.И., Крупская Т.В., Суворова Л.А. Нанохимия в решении проблем эндо- и экзозекологии: Картель М.Т. (ред.). Ставрополь: Зебра, 2017. 515 с.
6. Krupskaya T.V., Turov V.V., Barvinchenko V.M., Filatova K.O., Suvorova L.A., Iraci G., Kartel M.T. Influence of the “wetting-drying” compaction on the adsorptive characteristics of nanosilica A-300. *Adsorpt. Sci. Technol.* 2018. **36**, Iss. 1–2. С. 300–310. doi: <https://doi.org/10.1177/0263617417691768>
7. Крупская Т.В., Барвинченко В.Н., Касперский В.А., Туров В.В. Молекулярные взаимодействия в системе левомицетин–вода–кремнезем. *Укр. хім. журн.* 2007. **73**, № 7. С. 20–26.
8. Туров В.В., Гунько В.М. Кластеризованная вода и пути ее использования. Киев: Наук. думка, 2011. 316 с.
9. Gun'ko V.M., Turov V.V. Nuclear magnetic resonance studies of interfacial phenomena. New York: Taylor & Francis, 2013. 1076 с.
10. Термодинамические свойства индивидуальных веществ: Глушков В.П. (ред.). Москва: Наука, 1978. 495 с.
11. Petrov O.V., Furo I. NMR cryoporometry: Principles, application and potential. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 2009. **54**. С. 97–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2008.06.001>
12. Turov V.V., Mironyuk I.F. Adsorption layers of water on the surface of hydrophilic, hydrophobic and mixed silicas. *Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.* 1998. **134**, № 3. С. 257–263. doi: [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00225-2)

Поступило в редакцию 20.06.2018

REFERENCES

1. Gun'ko, V. M., Mironyuk, I. F., Zarko, V. I., Turov, V. V., Voronin, E. F., Pakhlov, E. M., Goncharuk, E. V., Leboda, R., Skubiszewska-Zięba, J., Janusz, W., Chibowski, S., Levchuk, Yu. N. & Klyueva, A. V. (2001). Fumed silicas possessing different morphology and hydrophilicity. *J. Colloid Interface Sci.*, 242, pp. 90-103. doi: <https://doi.org/10.1006/jcis.2001.7736>
2. US 446988, A23J3/20, Edible protein containing substances, Towersey, P.J., Longton, J., Cockram, G. M., Publ. 21.08.1984.
3. Basic characteristics of aerosil. (1997). Technical Bulletin Pigments. No. 11. Hanau: Degussa AG.
4. Chuiko, A. A. (Ed.). (2003). Medical chemistry and clinical application of silica dioxide. Kiev: Naukova Dumka (in Russian).
5. Turov, V. V., Geraschenko, I. I., Krupskaya, T. V. & Suvorova, L. P. (2017). In Kartel, M. T. (Ed.). Nanochemistry in problems solving of endo- and exoecology. Stavropol: Zebra (in Russian).
6. Krupskaya, T. V., Turov V. V., Barvinchenko, V. M., Filatova, K. O., Suvorova, L. A., Iraci, G. & Kartel, M. T. (2018). Influence of the “wetting-drying” compaction on the adsorptive characteristics of nanosilica A-300. *Adsorpt. Sci. Technol.*, 36, Iss. 1-2, pp. 300-310. doi: <https://doi.org/10.1177/0263617417691768>
7. Krupskaya, T. V., Barvinchenko, V. M., Kaspersky, V. A. & Turov, V. V. (2007). Molecular interactions in laevomycesin-water-silica system., *Ukr. Khim. Zhurn.*, 73, No. 7, pp. 20-26 (in Russian).
8. Turov, V. V. & Gun'ko, V. M. (2011). The contribution of clusterized water to the ways of its usage. Kiev: Naukova Dumka (in Russian).
9. Gun'ko, V. M. & Turov, V. V. (2013). Nuclear magnetic resonance studies of interfacial phenomena. New York: Taylor & Francis.
10. Glushkov, V. P. (Ed.). (1978). Thermodynamic properties of the individual substances. Moscow: Nauka (in Russian).
11. Petrov, O. V. & Furo, I. (2009). NMR cryoporometry: principles, application and potential. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 54, pp. 97-122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2008.06.001>
12. Turov, V. V. & Mironyuk, I. F. (1998). Adsorption layers of water on the surface of hydrophilic, hydrophobic and mixed silicas. *Colloids Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.*, 134, Iss. 3, pp. 257-263. doi: [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00225-2)

Received 20.06.2018

Т.В. Крупська,
А.О. Ругаль, В.В. Туров

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ
E-mail: ann_rugal@ukr.net

ОСОБЛИВОСТІ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ВОДИ
В КОМПОЗИТНИХ СИСТЕМАХ SiO₂/ЛЕВОМІЦЕТИН
І SiO₂/ЛЕВОМІЦЕТИН/AM1

Методом низькотемпературної ¹H ЯМР спектроскопії вивчено зв'язування води в композитних системах на основі кремнезему з адсорбційно закріпленим на його поверхні левоміцетином (SiO₂/левоміцетин) та SiO₂/левоміцетин з метилкремнеземом (AM1). Показано, що іммобілізація левоміцетину обумовлює певне зростання гідрофільних властивостей та величини зв'язування води. Заміна повітря на рідке гідрофобне середовище (CDCl₃) супроводжується зростанням величини міжфазної енергії на 0–30 %, а введення в композит AM1 — до її збільшення більш ніж у чотири рази, що дає можливість використовувати такі композитні системи для створення препаратів пролонгованої дії.

Ключі слова: нанокремнезем, левоміцетин, метилкремнезем, низькотемпературна ЯМР ¹H спектроскопія, міжфазна енергія.

Т.В. Крупская,
А.О. Ругаль, В.В. Туров

Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev
E-mail: ann_rugal@ukr.net

WATER BOUNDING PECULIARITIES IN SiO₂/LAEVOMYCETIN
AND SiO₂/LAEVOMYCETIN/AM1 COMPOSITE SYSTEMS

Water bounding in a silica-based system containing adsorbed laevomycetin:(SiO₂/ laevomycetin) and SiO₂/ laevomycetin with addition AM1(methylsilica) are studied by low-temperature ¹H NMR spectroscopy. It is revealed that the laevomycetin immobilization leads to a certain extent of hydrophilic properties and the amount of bounded water. It is shown that the replacement of air by liquid media (CDCl₃) initiates increasing the interfacial energy up to 30 %. For the same time, the addition of AM1 into the mentioned system led to the quadruplication of the interfacial energy. Consequently, this is a promising way to use such systems for the creation of retarded drugs.

Keywords: nanosilica, laevomycetin, methylsilica, low-temperature ¹H NMR spectroscopy, interfacial energy.