

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 $\text{SiO}_2$ /левомицетин и $\text{SiO}_2$ /левомицетин/АМ1**

*Представлено членом-корреспондентом НАН Украины В.В. Туровым*

*Методом низкотемпературной  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии изучено связывание воды в композитных системах на основе кремнезема с адсорбционно закрепленным на его поверхности левомицетином ( $\text{SiO}_2$ /левомицетин) и с  $\text{SiO}_2$ /левомицетин с метилкремнеземом (АМ1). Показано, что иммобилизация левомицетина приводит к некоторому повышению гидрофильных свойств и величины связывания воды. Замена воздуха жидкой гидрофобной средой ( $\text{CDCl}_3$ ) 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  $^1\text{H}$  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-

© Т.В. Крупская, А.А. Ругаль, В.В. Туров, 2018

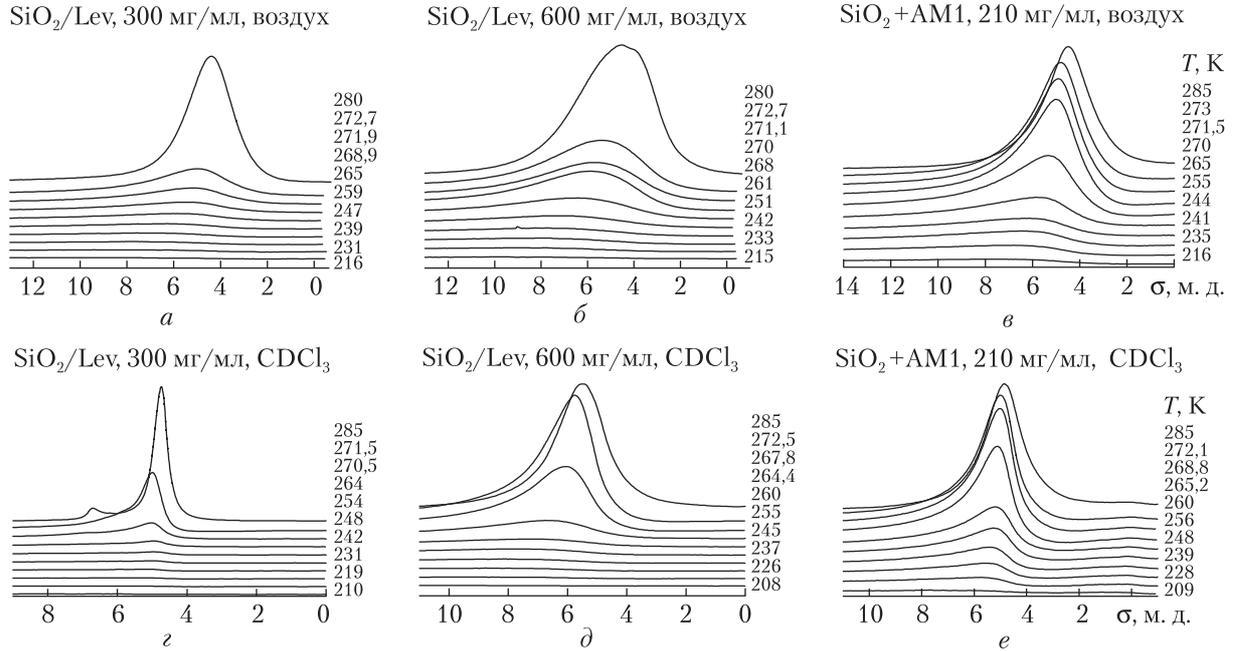
вается с поверхностью, тем медленнее должна происходить десорбция связанных с поверхностью веществ, которые перед их попаданием в биологические жидкости должны преодолеть приповерхностный слой связанной воды. Повышая энергию связывания воды с помощью введения в композитную систему активных добавок, можно 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  $\text{SiO}_2$  [6] и левомицетина (Lev) [7], добавки твердого метилкремнезема (АМ1) и жидкого дейтерохлороформа ( $\text{CDCl}_3$ ).

**Экспериментальная часть.** В качестве метода исследования была выбрана низкотемпературная  $^1\text{H}$  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  $\text{SiO}_2$  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  $\text{SiO}_2$  и АМ1 производства Калушского опытно-экспериментального завода Института химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР снимали на ЯМР спектрометре высокого разрешения (Varian Mercury) с рабочей частотой 400 МГц. Использовали восемь  $60^\circ$  зондирующих импульсов длительностью 1 мкс при ширине полосы 20 кГц. Температуру в датчике регулировали термopриставкой Bruker VT-1000 с точностью  $\pm 1$  град. Измерения проводили в 5-мм измерительных ампулах. В качестве гидрофобной дисперсионной среды использовали хлороформ ( $\text{CDCl}_3$ ), 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  $\pm 10$  %. Поскольку количество воды в образцах было постоянным и равным 1200 мг/г, по интенсивностям сигналов рассчитывали зависимости концентрации незамерзающей воды ( $C_{\text{ув}}$ ) 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  $\Delta G(C_{\text{ув}})$ , интегрирование которой во всем диапазоне изменения



**Рис. 1.** Снятые при разных температурах спектры  $^1\text{H}$  ЯМР незамерзающей воды в композитных системах  $\text{SiO}_2/\text{Lev}$  (а, б, з, д) и  $\text{SiO}_2/\text{Lev}+\text{AM1}$  (в, е) в воздушной среде (а, б, в) и в среде  $\text{CDCl}_3$  (з, д, е)

$C_{uw}$  позволяло оценить межфазную энергию воды, определяющую суммарное понижение свободной энергии воды, обусловленное присутствием границ раздела фаз ( $\gamma_s$ ) [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;  $\rho$  — плотность твердой фазы;  $\sigma_{sl}$  — энергия взаимодействия твердого тела с жидкостью;  $\Delta H_f$  — 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  $^1\text{H}$  ЯМР незамерзающей воды для композитных систем, приготовленных на основе  $\text{SiO}_2/\text{Lev}$  и  $\text{SiO}_2/\text{Lev}+\text{AM1}$ , приведены на рис. 1. Измерения проводились в воздушной среде или среде  $\text{CDCl}_3$ . 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<sub>3</sub> в спектрах могут появляться сигналы воды с разной ассоциированностью (см. рис. 1, *г*) 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  $\Delta G(T)(C_{ув})$ . С помощью интегрирования зависимостей  $\Delta G(C_{ув})$  в соответствии с формулой (1) могут быть рассчитаны значения межфазной энергии изученных систем, а из температурных зависимостей  $C_{ув}(T)$  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<sub>2</sub> без иммобилизованного на его поверхности Lev. В соответствии с данными рис. 3, *б*, при  $C_{H_2O} = 1200$  мг/г для исходного SiO<sub>2</sub>  $\gamma_S = 7,7$  Дж/г.

Такой эффект наблюдается для большого количества гидрофильных материа-

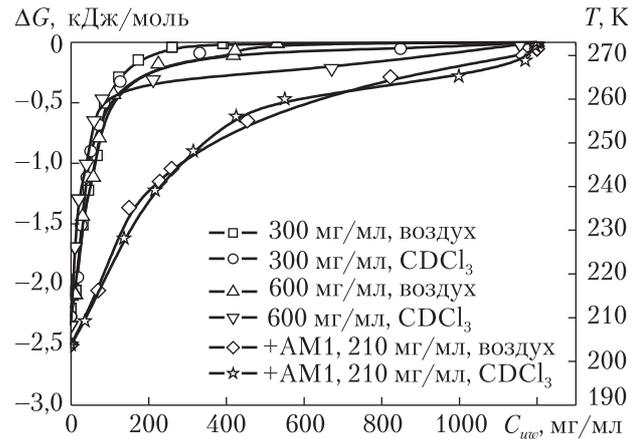


Рис. 2. Зависимости концентрации незамерзающей воды от температуры и изменения свободной энергии Гиббса от концентрации незамерзающей воды, построенные в координатах  $\Delta G(T)(C_{ув})$

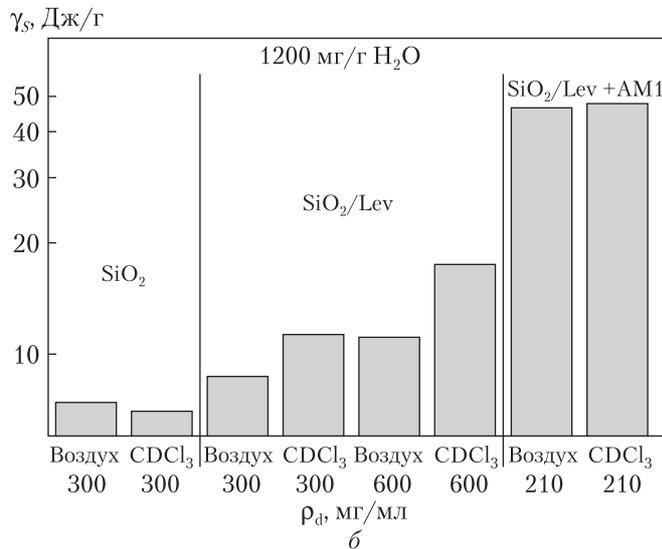
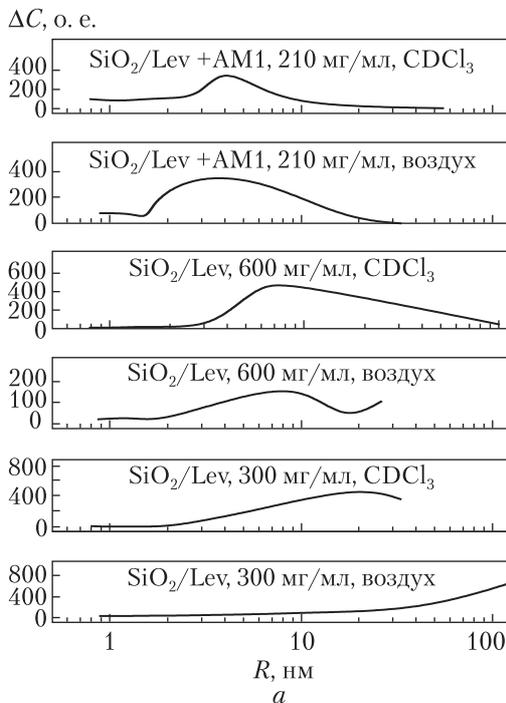
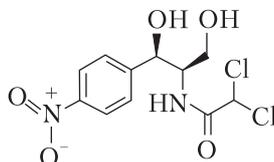


Рис. 3. Распределения по радиусам кластеров воды, адсорбированной в композитных системах SiO<sub>2</sub>/Lev и SiO<sub>2</sub>/Lev+AM1 (*а*) и диаграмма изменения величины межфазной энергии воды при варьировании насыпной плотности и состава системы (*б*)

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  $\text{SiO}_2/\text{Lev}$  (при  $\rho_d = 300$  мг/мл) по сравнению с исходным  $\text{SiO}_2$  (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  $1 : 1$   $\text{SiO}_2$  и АМ1 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  $\gamma_s$  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 АМ1, включенные в зазоры между частицами гидрофильного  $\text{SiO}_2$ , 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., Lebeda 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., Герашенко И.И., Крупская Т.В., Суворова Л.А. Нанохимия в решении проблем эндо- и экзозоологии: Каргель 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 laevomyecetin-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  $\text{SiO}_2$ /ЛЕВОМІЦЕТИН  
І  $\text{SiO}_2$ /ЛЕВОМІЦЕТИН/АМ1

Методом низькотемпературної  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії вивчено зв'язування води в композитних системах на основі кремнезему з адсорбційно закріпленим на його поверхні левоміцетином ( $\text{SiO}_2$ /левоміцетин) та  $\text{SiO}_2$ /левоміцетин з метилкремнеземом (АМ1). Показано, що іммобілізація левоміцетину обумовлює певне зростання гідрофільних властивостей та величини зв'язування води. Заміна повітря на рідке гідрофобне середовище ( $\text{CDCl}_3$ ) супроводжується зростанням величини міжфазної енергії на 0–30 %, а введення в композит АМ1 — 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  $^1\text{H}$  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  $\text{SiO}_2$ /LAEVOMYCETIN  
AND  $\text{SiO}_2$ /LAEVOMYCETIN/AM1 COMPOSITE SYSTEMS

Water bounding in a silica-based system containing adsorbed laevomycetin ( $\text{SiO}_2$ / laevomycetin) and  $\text{SiO}_2$ / laevomycetin with addition AM1 (methylsilica) are studied by low-temperature  $^1\text{H}$  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 ( $\text{CDCl}_3$ ) 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  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, interfacial energy.