

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.07.077>

УДК 541.183

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

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, Киев

E-mail: ann\_rugal@ukr.net

## **Регулирование скорости высвобождения левомицетина в композитной системе на основе кремнезема**

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

*Получены композитные системы на основе нанокремнезема и левомицетина и показана возможность регулирования скорости высвобождения антибиотика путем изменения способа его нанесения на поверхность. Установлено, что оптимальным является метод импрегнации, позволяющий регулировать скорость десорбции на медленной его стадии.*

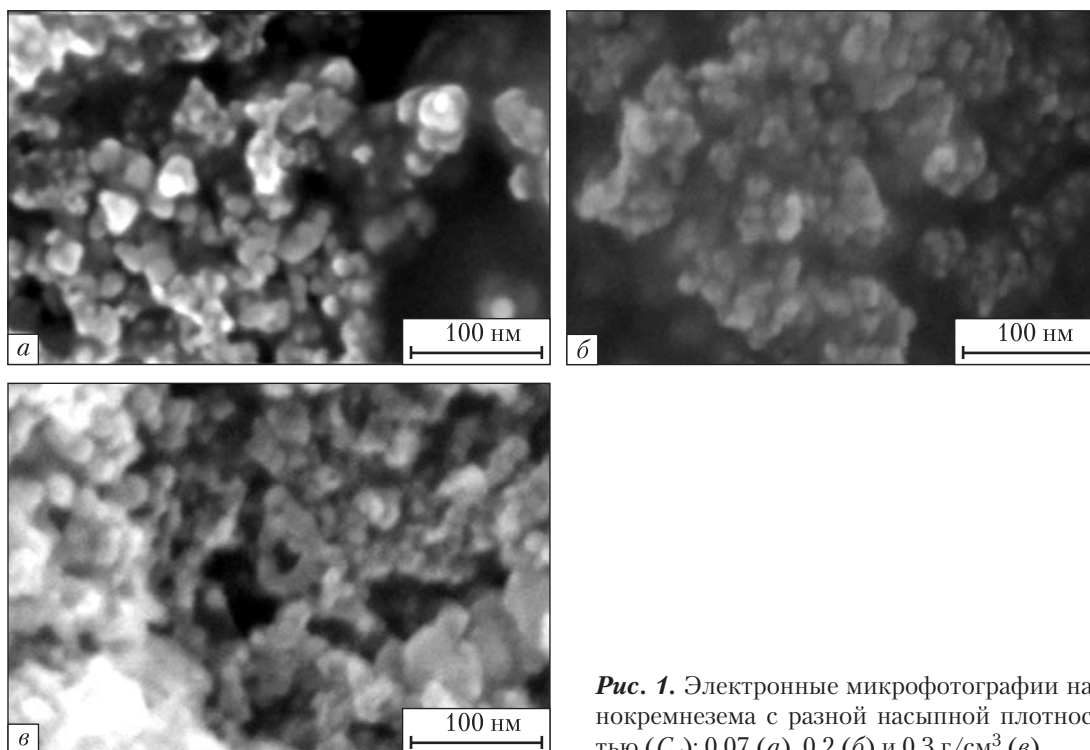
**Ключевые слова:** нанокремнезем, левомицетин, композитная система, импрегнация, десорбция.

Одним из путей повышения эффективности действия лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, является применение их в виде композитных систем, в которых биоактивное вещество связано с носителем посредством адсорбционных взаимодействий [1, 2]. При этом оптимальным характером кривой высвобождения активного вещества из лекарственных форм пролонгированного действия для антибиотиков является быстрое (в течение 10–20 мин) высвобождение 40–60 % действующего вещества, после которой следует стадия медленного высвобождения, продолжающаяся 2–3 ч [3, 4]. Задача производства подобных лекарственных форм может быть решена путем использования в качестве носителя уплотненных модификаций нанокремнезема [5, 6], причем требуемая величина уплотнения достигается в процессе импрегнирования антибиотика на поверхность кремнезема из раствора при заранее заданном соотношении концентраций активного вещества, растворителя и кремнезема.

Левомецетин — антибиотик широкого спектра антимикробного действия, достаточно часто используется в разных лекарственных формах и является эффективным препаратом против ряда микроорганизмов [7–9].

Целью исследования было получение композитов на основе кремнезема и левомицетина с возможностью регулирования скорости высвобождения антибиотика с использованием метода импрегнации из спиртовых растворов и механоактивации.

**Экспериментальная часть.** Для приготовления композитных систем использовался высокодисперсный кремнезем марки А-300 с удельной поверхностью  $S = 295 \text{ м}^2/\text{г}$ , про-

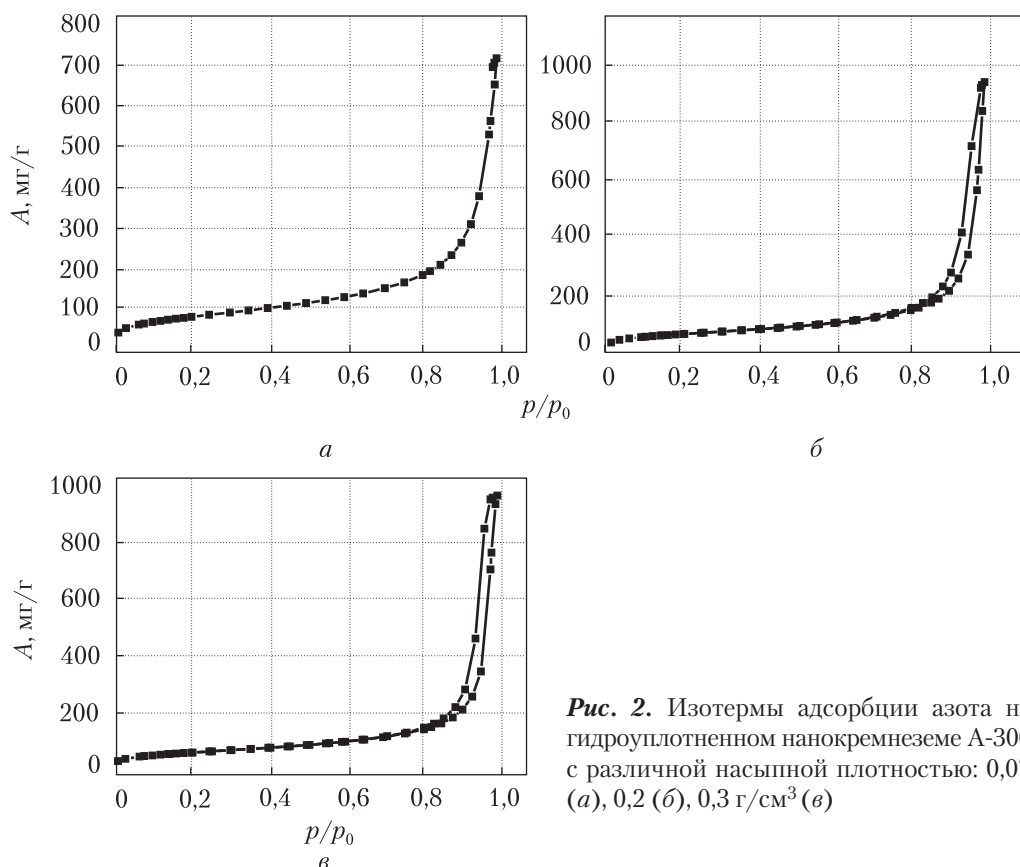


**Рис. 1.** Электронные микрофотографии нанокремнезема с разной насыпной плотностью ( $C_d$ ): 0,07 (а), 0,2 (б) и 0,3 г/см<sup>3</sup> (в)

изводства Калушского опытно-экспериментального завода, с насыпной плотностью  $C_d = 0,05$  г/см<sup>3</sup> и антибиотик левомецетин (марка „фарм.“, Макрохим). К навеске исходного кремнезема добавляли разное количество спирта (1/1 или 3/1) с растворенной в нем навеской левомецетина, масса которой была постоянной для всех образцов. В результате количество активного вещества на поверхности кремнезема было одинаковым, независимо от его насыпной плотности. Суспензии тщательно перемешивали и оставляли на 48 ч для уравновешивания системы и удаления спирта. В полученных композитах измеряли насыпную плотность продуктов. Соотношение масс композитной системы и количество воды, в которую осуществлялась десорбция, было постоянным и составляло 1 : 200. Концентрацию десорбированного левомецетина определяли путем измерения его спектров поглощения в растворах на спектрометре Specord M-40 (Carl Zeiss Jena, Германия).

**Результаты и их обсуждение.** Электронные микрофотографии уплотненных нанокремнеземов при увеличении  $\times 100000$ , полученные на электронном микроскопе NOVA NANOSEM, приведены на рис. 1. Как следует из рисунка, при небольшом уплотнении (0,07 г/см<sup>3</sup>) на частицах кремнезема легко различимы первичные, почти сферические частицы, диаметром около 10 нм, которые слипаясь, образуют агрегаты, зазоры между которыми формируют мезопористую структуру. По мере увеличения насыпной плотности внутренние пустоты становятся менее различимы, а отдельные частицы сливаются в плотную массу кремнезема.

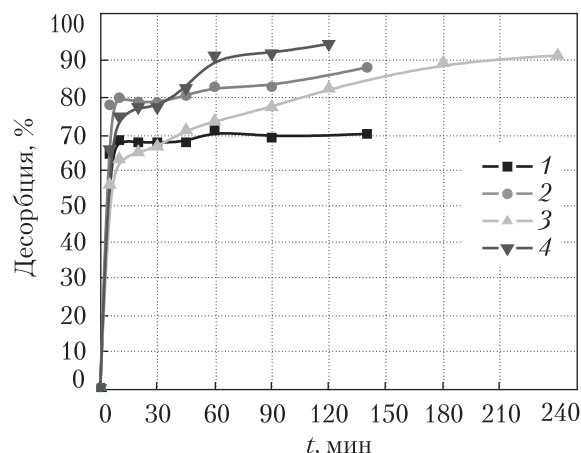
Измерения низкотемпературных изотерм адсорбции азота, выполненные на установке ASAP 2420 (рис. 2), показывают, что удельная поверхность по БЭТ исследованных образ-



**Рис. 2.** Изотермы адсорбции азота на гидроуплотненном нанокремнеземе А-300 с различной насыпной плотностью: 0,07 (а), 0,2 (б), 0,3 г/см<sup>3</sup> (в)

цов с уплотненным кремнеземом по сравнению с исходным кремнеземом уменьшается незначительно — с  $S_{\text{БЭТ}} = 294 \text{ м}^3/\text{г}$  при  $C_d = 0,07 \text{ г}/\text{см}^3$  до  $S_{\text{БЭТ}} = 224 \text{ м}^3/\text{г}$  при  $C_d = 0,3 \text{ г}/\text{см}^3$ .

Кривые десорбции левомецетина для образцов, различающихся по насыпной плотности и способу приготовления, приведены на рис. 3. Три из четырех исследованных образцов получали импрегнированием поверхности кремнезема левомецетином, а один — нанесением левомецетина на поверхность методом механохимической активации (растиранием навесок ингредиентов в фарфоровой ступке в течение 20 мин). Хотя количество левомецетина, отнесенное к единице массы кремнезема, во всех случаях оставалось постоянным, изменение количества растворителя приводило к формированию композита кремнезем/левомецетин с разной насыпной плотностью. При этом образцы с насыпной плотностью 0,1 и 0,2 г/см<sup>3</sup> (образцы 1 и 2) готовили при соотношении нанокремнезем/левомецетин = 0,5/0,05 г, а образец с насыпной плотностью 0,17 г/см<sup>3</sup> — при соотношении 1/0,1 г, что требовало вдвое большее количество растворителя, который, соответственно, испарялся из образца в два раза медленнее (образец 3). В результате этого форма изотерм десорбции антибиотика в водную среду для образцов 1 и 2 отличалась от формы изотермы десорбции образца 3. Для образца 1 в первые 20 мин десорбировалось 70 %, а для образца 2 — 80 % адсорбированного левомецетина. Затем время десорбции дополнительных порций левомецетина сильно возрастало. Следовательно, количество десорбированного левомецетина увеличивалось с возрастанием насыпной плотности нанокремнезема.



**Рис. 3.** Кривые десорбции левомицетина, иммобилизованного на поверхности кремнезема, при варьировании насыпной плотности образующегося композита ( $C_d$ ): 0,2 (1), 0,1 (2), 0,17 (3) г/см<sup>3</sup> и образца, полученного методом механохимической активации (4)

В случае образца 3 после участка, отвечающего быстрой десорбции левомицетина, на котором десорбируется 60 % антибиотика, на десорбционной кривой наблюдается широкий участок, отвечающий относительно медленной десорбции, при которой в последую-

щие 3 ч высвобождается до 90 % активного вещества.

Десорбционная кривая образца 4, полученного путем механохимической активации, подобна по форме кривой для образца 3 (см. рис. 3).

Поскольку задачей исследования ставилась разработка технологии создания композитной системы SiO<sub>2</sub>/левомицетин, в которой присутствуют две стадии — быстрой и медленной десорбции активного вещества, то полученные результаты позволяют заключить, что достичь поставленной цели можно двумя способами: путем импрегнирования кремнезема левомицетином из спиртового раствора при достаточно медленном удалении растворителя и механохимической активации смеси кремнезема с антибиотиком. При этом предпочтительнее является метод импрегнирования, поскольку он позволяет легче регулировать скорость десорбционного процесса на медленной стадии десорбции.

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния: Чуйко А.А. (ред.). Киев: Наук. думка, 2003. 416 с.
2. Фармакологія: Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І., Беленичев І.Ф., Бобирьов В.М. (ред.). Вінниця: Нова книга, 2016. 784 с.
3. Хлусов И.В., Чучалин В.С., Хоружая Т.Г. Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств. Томск: Изд-во Томск. политехн. ун-та, 2008. 81 с.
4. Zhang S., Chu Z., Yin C., Zhang C., Lin G., Li Q. Controllable drug release and simultaneously carrier decomposition of SiO<sub>2</sub>-drug composite nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 2013. **135**, № 15, P. 5709–5716. doi: <https://doi.org/10.1021/ja3123015>
5. Спосіб ущільнення нанокремнезему: пат. 105151 Україна. МПК ВО1J 2/10 (2006/01); заявл. 04.08.2015. Опубл. 10.03.2016.
6. Krupskaya T.V., Turov V.V., Barvinchenko V.N., Filatova K.O., Suvorova L.A., Iraci G., Kartel M.T. Influence of the “wetting-drying” compaction on the adsorption characteristics of nanosilica A-300. *Ads. Sci. & Tech.* 2018. **36**, Iss. 1–2. P. 300–310. doi: <https://doi.org/10.1177/0263617417691768>
7. Ходарченко Г.Б., Тихонов О.І., Грицан А.Д., Вишневецька Л.І. Вивчення адсорбції левомицетину ентеросорбентом кремнеземного походження – силіком. *Вісн. фармації.* 2003. **36**, № 4. С. 68–70.
8. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2004. 528 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва: Новая волна, 2012. 1216 с.

Поступило в редакцию 26.04.2018

REFERENCES

1. Chuiko, A. A. (Ed.). (2003). Medical chemistry and clinical application of silica dioxide. Kiev: Naukova Dumka (in Russian).
2. Chekman, I. S., Gorchakova, N. O., Kazak, L. I., Belenichev, I. F. & Bobiryov, V. M. (Eds.). (2016). Pharmacology. Vinnica: Nova Kniga (in Ukrainian).
3. Hlusov, I. V., Chuchalin, V. S., Horuzhaja, T. G. (2008). Fundamentals of creation and drug delivery systems functionalization and operation. Tomsk: Izd-vo Tomskogo Politechn. un-ta (in Russian).
4. Zhang, S., Chu, Z., Yin, C., Zhang, C., Lin, G. & Li, Q. (2013). Controllable drug release and simultaneously carrier decomposition of SiO<sub>2</sub>-drug composite nanoparticles. J. Am. Chem. Soc., 135, No. 15, pp. 5709-5716. doi: <https://doi.org/10.1021/ja3123015>
5. Pat. 105151 UA. IPC B01J 2/10 (2006/01), Method for compacting nanosilica, Krupskaya, T.V., Turov, V.V., Barvinchenko, V.M., Filatova, K.O., Suvorova, L.A., Kartel, M.T., Publ. 10.03.2016 (in Ukrainian).
6. Krupskaya, T. V., Turov, V. V., Barvinchenko, V. N., Filatova, K. O., Suvorova, L. A., Iraci, G. & Kartel, M. T. (2018). Influence of the “wetting-drying” compaction on the adsorption characteristics of nanosilica A-300. Ads. Sci. & Tech., 36, Iss. 1-2, pp. 300-310. doi: <https://doi.org/10.1177/0263617417691768>
7. Khodarchenko, G. B., Tikhonov, O. I., Grytsan, A. D. & Vishnevskaya, L. I. (2003). The study of laevomyce-tini adsorption by the enterosorbent of the silica origin silics. Visn. Farmacii, 36, Iss. 4. pp. 68-70 (in Ukrainian).
8. Egorov, N. S. (2004). Fundamentals of antibiotics theory. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta (in Russian).
9. Mashkovsky, M. D. (2012). Drugs. Moscow: Novaja Volna (in Russian).

Received 26.04.2018

*A.O. Ругаль, Т.В. Крупська, В.В. Туров*

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

E-mail: [ann\\_rugal@ukr.net](mailto:ann_rugal@ukr.net)

РЕГУЛЮВАННЯ ШВИДКОСТІ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛЕВОМІЦЕТИНУ  
В КОМПОЗИТНІЙ СИСТЕМІ НА ОСНОВІ КРЕМНЕЗЕМУ

Одержано композитні системи на основі нанокремнезему та левомицетину і показано можливість регулювання швидкості вивільнення антибіотика шляхом зміни способу його нанесення на поверхню. Встановлено, що оптимальним є метод імпрегнування, оскільки він дає можливість регулювати швидкість десорбції на повільній її стадії.

**Ключові слова:** нанокремнезем, левомицетин, композитна система, імпрегнування, десорбція.

*A.O. Rugal, T.V. Krupskaya, V.V. Turov*

Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: [ann\\_rugal@ukr.net](mailto:ann_rugal@ukr.net)

LAEVOMYCETIN RELEASE RATE CONTROL IN A SILICA-BASED COMPOSITE SYSTEM

A composite system based on silica and laevomycetin is obtained, and the capability to control the antibiotic release rate by changing the silica surface coating with laevomycetin is shown. It is revealed that the method of impregnation is optimal due to its facility to regulate the desorption rate on a slow stage.

**Keywords:** nanosilica, laevomycetin, composite system, impregnation, desorption.