Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тверской государственный университет»

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ИЗУЧЕНИЯ КЛАСТЕРОВ,
НАНОСТРУКТУР
И НАНОМАТЕРИАЛОВ**

МЕЖВУЗОВСКИЙ СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

выпуск 10

ТВЕРЬ 2018

УДК 620.22:544+621.3.049.77+539.216.2:537.311.322: 530.145

ББК Ж36:Г5+В379

Ф50

Рецензирование статей осуществляется на основании Положения о рецензировании статей и материалов для опубликования в Межвузовском сборнике научных трудов «Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов».

Официальный сайт издания в сети Интернет:

www.physchemaspects.ru

Ф50 Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов [Текст]: межвуз. сб. науч. тр. / под общей редакцией В.М. Самсонова, Н.Ю. Сдобнякова. – Тверь: Твер. гос. ун-т, 2018. – Вып. 10. – 708 с.

ISBN 978-5-7609-1395-1

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 7747789 от 13.12.2011.

Сборник составлен из оригинальных статей теоретического и экспериментального характера, отражающих результаты исследований в области изучения физико-химических процессов с участием кластеров, наноструктур и наноматериалов физики, включая межфазные явления и нанотермодинамику. Сборник предназначен для научных и инженерно-технических работников, преподавателей ВУЗов, студентов и аспирантов. Издание подготовлено на кафедре общей физики Тверского государственного университета.

УДК 620.22:544+621.3.049.77+539.216.2:537.311.322: 530.145

ББК Ж36:Г5+В379

ISBN 978-5-7609-1395-1

ISSN 2226-4442

© Коллектив авторов, 2018

© Тверской государственной
университет, 2018

УДК 537.621:615.014.6

ПРИМЕНЕНИЕ НАНОПОРОШКА SiO_2 - MnO_2 ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

О.А. Злыгостева¹, С.Ю. Соковнин^{1,2}, В.Г. Ильвес²

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

²ФГБУН «Институт электрофизики Уральского отделения
Российской академии наук»

620016, Екатеринбург, ул. Амундсена, 106

zlygosteva13@mail.ru, sokovnin@iep.uran.ru, ilves@iep.uran.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2018.10.262

Аннотация: В работе была исследована возможность применения нанопорошка SiO_2 – MnO_2 для направленной доставки лекарств. Установлено, что увеличение времени обработки ультразвуком приводит к изменениям в структуре нанопорошка. Экспериментальные результаты показали необходимость индивидуального подбора способов внедрения и выпуска лекарств в структуру нанопорошка. Исследуемые нанопорошки обладают высокой грузочной способностью 0,09 мг Амоксициллина на мг нанопорошка, 0,075 мг Доксорубицина на мг нанопорошка по отношению к химически синтезированным нанопорошкам.

Ключевые слова: нанопорошок, диоксид кремния, допант диоксид марганца, стабилизация, адресная доставка лекарств.

1. Введение

Идеальные системы доставки лекарств должны обладать следующими характеристиками: низкая токсичность системы по отношению к организму, хорошая биосовместимость, защита лекарств от преждевременной деградации, высокий объем загрузки и контролируемое высвобождение, выведение из организма или биоразложение [1].

Для экспериментов был выбран нанопорошок (НП) диоксида кремния, допированный диоксидом марганца, полученный испарением импульсным электронным пучком (ИЭП). НП SiO_2 обладает высокой пористостью, удельной площадью поверхности, что определяет грузочную способность НП, и биосовместимостью. Допант MnO_2 может выступать в качестве контрастирующего агента для МРТ, что позволит визуализировать процесс доставки лекарственного вещества. [2]

Следует отметить, что в системах доставки лекарств особенно интересны НП с полыми структурами, такие как НП SiO_2 , поскольку они могут позволить эффективно размещать лекарства не только в мезопористых каналах, но и в полых областях [3].

2. Методика эксперимента

Для исследования влияния ультразвуковой обработки

(УЗ-обработки) на структуру НП образцы суспензий НП (масса НП 15–30 мг в 5 мл дистиллированной воды) подвергались УЗ-обработке в течение 40, 100 мин. После центрифугирования на центрифуге AllegraX-30 Centrifuge (3000 об/мин, 10 мин.) НП были отделены от надосадочной жидкости, высушены (при 40 °С) в течение 72 часов. Для данных образцов были повторно измерены текстурные свойства образцов и площадь удельной поверхности. Результаты экспериментов приведены в Таблице 1.

Для оценки стабильности часть образцов суспензий с концентрацией НП 500 мкг/мл подвергалась УЗ-обработке в ультразвуковой ванне ПСБ-2835-05 мощностью 100 Вт в течение времени t_p (см. Таблицу 1). Во вторую часть образцов водных суспензий НП с концентрацией 1 мг/мл добавлялись стабилизаторы цитрат натрия (ЦН) и полиэтиленгликоль (ПЭГ) в соотношении 1:1. После озвучивания для всех образцов строились седиментационные кривые, отражающие изменение относительной оптической плотности D суспензий со временем. Оптическая плотность суспензий регистрировалась на спектрофотометре Экрос ПЭ-5400ВИ.

Для экспериментов по внедрению/выпуску лекарства использовались лекарственные средства «Амоксициллин» (Немофармkoncern A.D., Сербия) и «Доксорубицин» (Фармфхеми Б.В., Нидерланды).

Внедрение лекарств в НП осуществлялось путем суспендирования 20 мг НП $SiO_2 - 5\% MnO_2$ в 10 мл водного раствора лекарственного средства «Амоксициллина», «Доксорубицина» (C_{st}^d мг/мл, стандартная концентрация лекарства), далее образцы Амо и Дох.

Для выявления наиболее эффективной технологии внедрения лекарства часть образцов после суспендирования была обработана в УЗ-ванночке в течение 40 минут и оставлена на 24 часа, вторая часть образцов перемешивалась на мешалке в течение 24 часов. Далее суспендированный НП отделяли центрифугированием (4000 об /мин, 10 мин) и промывали дистиллированной водой.

Для оценки массы загруженного лекарства надосадочную часть исследовали спектрофотометрическим методом ($\lambda = 490$ нм для образцов с «Доксорубицином», $\lambda = 270$ нм для образцов с «Амоксициллином», соответствующие максимуму поглощения лекарств). Концентрация лекарственного вещества в надосадочной жидкости оценивалась по методике сравнительного способа количественного анализа [4].

Параллельно был проведен термический анализ образца НП с «Амоксициллином» на синхронном термоанализаторе Demo-STA-409-PC, совмещенном с масс-спектрометром QMS-403C фирмы NETZSCH для выявления степени взаимодействия лекарства с НП. Для анализа

измерялись кривые ДСК-ТГ и масс спектры H_2O , CO_2 для подготовленного образца с лекарством (химическая формула амоксициллина – $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, температура плавления $t_m = 194^\circ C$).

Для оценки высвобождаемого объема лекарства высушенный НП повторно суспендировали в 1 мл дистиллированной воды. После центрифугирования надосадочную часть исследовали на спектрофотометре по методике, аналогичной методике оценки массы загруженного лекарства. По полученным концентрациям (г/мл) загруженного, выпущенного лекарства и объему (мл) исходных суспензий была рассчитана масса лекарства и загрузочная способность НП LC (мг лекарства/мг НП) по методике [5].

3. Результаты и обсуждения

Как видно из данных Таблицы 1 метод испарения ИЭП позволяет получить НП с большим размером и объемом пор, несмотря на то, что полученные химическим методом с использованием темплата MCM-41 (Mobil Composition of Matter No. 41), Mn –M48SNs (Mobil Composition of Matter No. 48 Silica Nanoparticles), MSN (Mesoporous Silica Nanoparticles) [5-7] – имеют существенно большую удельную поверхность S_{BET} (BET – Brunauer–Emmett–Teller surface area analysis).

Таблица 1. Текстуальные свойства НП

Образец НП	Размер пор, нм	S_{BET} , м ² /г	Объем пор, см ³ /г	t_p , мин.
$SiO_2 - 0,1\% MnO_2$	20,6	75	0,36	0
$SiO_2 - 3\% MnO_2$	26,4	134	0,88	0
$SiO_2 - 5\% MnO_2$	20,8	176	0,52	0
MCM-41[5]	3,16	1016	0,35	-
Mn –M48SNs [6]	2,7	994	0,53	-
MSN [7]	1,6-10	700	-	-
$SiO_2 - 3\% MnO_2$	13,7	53	0,20	40
SiO_2	18,6	125	0,36	0
SiO_2	16,5	88	0,28	40
SiO_2	16,0	56	0,20	100

Для исследования влияния времени УЗ-обработки t_p на текстуальные свойства НП были проведены повторные анализы свойств НП после озвучивания УЗ (см. Таблицу 1). Видно, что с ростом времени УЗ-обработки S_{BET} монотонно уменьшалась.

Для исследования стабильности суспензий для всех образцов строились седиментационные кривые и определялась степень оседания как

разница между начальной и конечной относительной оптической плотностью D , а также были рассчитаны тангенсы углов наклона седиментационных кривых ($tg\alpha$) (см. Таблицу 2). Установлена нелинейная зависимость стабильности суспензий от времени УЗ-обработки.

Наименьшее оседание показали ПЭГ-стабилизированные образцы суспензии НП (8% за 15 мин.). Можно сделать вывод, что стабилизатор ПЭГ повышает стабильность суспензий НП $SiO_2 - MnO_2$ к оседанию в среднем на 15–20%.

Таблица 2. Степень оседания стабилизированных суспензий

Способ стабилизации	t_p , мин.	$tg\alpha$	Оседание, %
УЗ-обработка	40	-0,016	27
УЗ-обработка	100	-0,015	23
УЗ-обработка	150	-0,027	40
Стабилизатор ЦН + УЗ-обработка	40	-0,014	21
Стабилизатор ПЭГ + УЗ-обработка	40	-0,010	8

Состав и методики обработки образцов для экспериментов по внедрению и выпуску лекарств представлены в Таблице 3. Сравнительным способом количественного анализа относительно контрольных образцов растворов «Амоксициллина» (№ 1, 3) и «Доксорубицина» (№ 5, 7) была оценена концентрация лекарственного вещества C_d в надосадочной жидкости, масса выпущенного лекарства m_d и загрузочная способность НП LC .

Таблица 3. Результаты экспериментов по внедрению и выпуску лекарств

№	Состав образца	Метод обработки	C_{st}^d , мг/мл	C_d , мг/мл	m_d , мг	LC
1	Контроль Амо	УЗ, $t_p = 40$ мин.	1,00	-		-
2	Амо- $SiO_2 - MnO_2$	УЗ, $t_p = 40$ мин.	1,15	0,0058	0,029	0,0029
3	Контроль Амо	Перемешивание, 24 ч.	1,24	-		-
4	Амо- $SiO_2 - MnO_2$	Перемешивание, 24 ч.	1,27	0,18	0,9	0,09
5	Контроль Дох	УЗ, $t_p = 40$ мин.	1,00	-		-
6	Дох- $SiO_2 - MnO_2$	УЗ, $t_p = 40$ мин.	1,00	0,15	0,75	0,075
7	Контроль Дох	Перемешивание, 24 ч.	1,00	-		-
8	Дох- $SiO_2 - MnO_2$	Перемешивание, 24 ч.	1,00	0,14	0,7	0,07
9	MCM-41 [5]	-	-	-	-	0,014
10	MSN(Dox) [7]	-	-	-	-	0,07-0,48

* погрешность $\pm 0,05$.

При анализе надосадочной жидкости образцов было выявлено повышение относительной оптической плотности $D \sim 2,16$ в сравнении с контрольными образцами, что может быть связано с наличием частиц НП после центрифугирования. Таким образом, оценка массы внедренного лекарства в НП спектрофотометрическим методом надосадочной жидкости оказалась не достаточно информативной и требует доработки.

На рис. 1 показан термический анализ образца $\text{Amo-SiO}_2 - 5\% \text{MnO}_2$. Термический анализ показал, что в образце присутствуют молекулы H_2O , CO_2 . В районе 100°C происходит испарение воды и потеря массы образца. С дальнейшим ростом температуры происходит плавление органических веществ (лекарства) и наблюдаются эндотермические эффекты (пики на ДСК кривой) и потеря массы образца. При этом содержание CO_2 увеличивается. Спад на термограмме в температурных пределах $130-200^\circ\text{C}$ соответствует потере массы лекарства $\approx 3,3\%$ от массы образца (6,3 мг), что соответствует 0,2 мг внедренного лекарства.

Рис. 1. Кривые нагрева ДСК (дифференциально-сканирующая калориметрия) – ТГ (термогравиметрия) и масс-спектры H_2O , CO_2 НП $\text{Amo-SiO}_2 - 5\% \text{MnO}_2$ в температурном интервале $40-200^\circ\text{C}$.

Выпуск лекарства осуществлялся путем суспендирования высушенных НП в дистиллированной воде спустя 3 суток после суспендирования НП в растворе лекарства, последующем центрифугировании и промывке.

Самая низкая загрузочная способность LC была получена при анализе образца № 2 (см. Таблицу 3), что может быть связано с уменьшением пористости в процессе УЗ-обработки на стадии внедрения или с необходимостью дополнительного воздействия внешних стимулов при высвобождении лекарства.

НП из образцов № 6, 8 после внедрения лекарства и промывки имели разную структуру: НП после УЗ-обработки слиплись и образовали плотные разделенные агломераты, в то время как НП после перемешивания сохранили пористый, ватообразный вид.

При спектрофотометрии образцов № 6, 8 была зарегистрирована низкая концентрация выпущенного из НП лекарства на уровне концентрации при промывке, однако, при увеличении интенсивности перемешивания при выпуске концентрация выпущенного лекарства в надосадочной жидкости увеличилась (данные Таблицы 3).

Сравнивая загрузочную способность LC образца № 6 с LC образца МСМ-41 (см. Таблицу 3), видно, что исследуемый НП $\text{Dox-SiO}_2 - 5\% \text{MnO}_2$ обладает более высокой загрузочной способностью, а также размером и объемом пор. Однако, исследуемый НП обладает сравнимой загрузочной способностью LC с образцом MSN, загруженным Dox [7] (см. Таблицу 3), полученным химическим методом и обладающим сравнимой пористостью.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о влиянии пористости на загрузочную способность.

4. Выводы

Таким образом, при исследовании НП $\text{SiO}_2 - \text{MnO}_2$, полученных методом испарения ИЭП, показана принципиальная возможность их применения в качестве системы доставки лекарств, при этом установлено:

1. Наибольшую стабильность продемонстрировали суспензии, стабилизированные ПЭГ.

2. Требуется индивидуальный подбор методики внедрения и выпуска для каждого лекарства. Например, при внедрении «Доксорубицина» выявлено качественное влияние метода внедрения лекарства на структуру и внешний вид НП. Кроме того, для образцов с «Доксорубицином» загрузочная способность не зависит от способа внедрения.

3. Масса выпущенного из образца НП «Амоксициллина», внедренного перемешиванием, в 1,5 раза выше, чем масса «Доксорубицина».

4. Установлено влияние пористости на загрузочную способность. Исследуемый НП обладает сравнимой загрузочной способностью с химически полученными НП соизмеримой пористости и в разы

превышающей грузозноной способностью с НП, обладающими более низкой пористостью.

Авторы выражают благодарность младшему научному сотруднику Т.М. Деминой Института электрофизики УрО РАН за измерение текстурных свойств НП и проведение ДСК-ТГ анализа.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 0389-2015-0026 и при поддержке РФФИ (проект № 18-08-00514).

Библиографический список:

1. **Hu, Y.** Natural material-decorated mesoporous silica nanoparticle container for multifunctional membrane-controlled targeted drug delivery / Y. Hu, L. Ke, H. Chen, et al. // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – V. 12. – P. 8411-8426.
2. **Din, F.** Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors / F. Din, W. Aman, I. Ullah, et al. // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – V. 12. – P. 7291-7309.
3. **Li, Y.** Hollow mesoporous silica nanoparticles with tunable structures for controlled drug delivery / Y. Li, N. Li, W. Pan, et al. // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2017. – V. 9. – I. 3. – P. 2123 – 2129.
4. **Глазырина, Ю.А.** Оптические методы в фармацевтическом анализе: лабораторный практикум: учеб.-метод. пособие / Ю.А. Глазырина, С.Ю. Сараева, А.Н. Козицина и др.; под общ. ред. С.Ю. Сараевой. – Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2015. – 96 с.
5. **Ronhovde, C.J.** Biomedical applications of mesoporous silica particles. PhD (Doctor of Philosophy) thesis / C.J. Ronhovde. – Iowa: University of Iowa, 2017. – 143 p. – Режим доступа: www.url:https://ir.uiowa.edu/etd/5837/. – 25.10.2018.
6. **Guillet-Nicolas, R.** Manganese-impregnated mesoporous silica nanoparticles for signal enhancement in MRI cell labelling studies / R. Guillet-Nicolas, M. Laprise-Pelletier, M.M. Nair et al. // Nanoscale. – 2013. – V. 5. – I. 23. – P. 11499-11511.
7. **Chen, F.** Engineering of hollow mesoporous silica nanoparticles for remarkably enhanced tumor active targeting efficacy / F. Chen, H. Hong, S. Shi, et al. // Nature: Scientific reports. – 2014. – V. 4. – Art. № 5080. – 10 p.

References:

1. **Hu, Y.** Natural material-decorated mesoporous silica nanoparticle container for multifunctional membrane-controlled targeted drug delivery / Y. Hu, L. Ke, H. Chen, et al. // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – V. 12. – P. 8411-8426.
2. **Din, F.** Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors / F. Din, W. Aman, I. Ullah, et al. // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – V. 12. – P. 7291-7309.
3. **Li, Y.** Hollow mesoporous silica nanoparticles with tunable structures for controlled drug delivery / Y. Li, N. Li, W. Pan, et al. // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2017. – V. 9. – I. 3. – P. 2123 – 2129.
4. **Glazyrina, Yu.A.** Opticheskie metody v farmacevticheskom analize: laboratornyj praktikum: ucheb.-metod. posobie / Yu.A. Glazyrina, S.Yu. Saraeva, A. N. Kozicina i dr.;

pod obshch. red. S.Yu. Saraevoy. – Ekaterinburg: Izd-vo Ural'skogo univesiteta, 2015. – 96 p.

5. **Ronhovde, C.J.** Biomedical applications of mesoporous silica particles. PhD (Doctor of Philosophy) thesis / C.J. Ronhovde. – Iowa: University of Iowa, 2017. – 143 p. – Режим доступа: www.url:https://ir.uiowa.edu/etd/5837/. – 25.10.2018.

6. **Guillet-Nicolas, R.** Manganese-impregnated mesoporous silica nanoparticles for signal enhancement in MRI cell labelling studies / R. Guillet-Nicolas, M. Laprise-Pelletier, M.M. Nair et al. // *Nanoscale*. – 2013. – V. 5. – I. 23. – P. 11499-11511.

7. **Chen, F.** Engineering of hollow mesoporous silica nanoparticles for remarkably enhanced tumor active targeting efficacy / F. Chen, H. Hong, S. Shi, et al. // *Nature: Scientific reports*. – 2014. – V. 4. – Art. № 5080. – 10 p.

THE USE OF SiO_2 - MnO_2 NANOPOWDERS FOR TARGETED DRUG DELIVERY

O.A. Zlygosteva¹, S.Yu. Sokovnin^{1,2}, V.G. Il'ves²

¹ *Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin*

² *Institute of Electrophysics of the Ural Branch of RAS*

DOI: 10.26456/pcascnn/2018.10.262

Abstract: Application of manganese-doped mesoporous silica nanopowders $\text{SiO}_2 - \text{MnO}_2$ for targeted drug delivery was researched. It has been established that an increase in sonicated time leads to changes in the NP structure. The produced nanopowders have a high loading capacity 0,09 mg of Amoxicillin per mg of nanopowder, 0,075 mg of Doxorubicin per mg of nanopowder that is five times higher than the loading capacity of chemically synthesized nanopowders.

Keywords: *mesoporous silica nanopowder, dopant manganese dioxide, targeted drug delivery.*

Злыгостева Ольга Александровна – магистрант кафедры экспериментальной физики физико-технологического ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Соковнин Сергей Юрьевич – д.т.н., профессор ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ведущий научный сотрудник, руководитель группы электрофизических технологий ФГБУН «Институт электрофизики Уральского отделение Российской академии наук»

Ильвес Владислав Генрихович – к.т.н., старший научный сотрудник группы электрофизических технологий ФГБУН «Институт электрофизики Уральского отделение Российской академии наук»

Olga A. Zlygosteva – Master student of the Department of Experimental Physics of Physics and Technology, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Sergey Yu. Sokovnin – Dr. Sc., Professor, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Leading Researcher, Head of the Group of Electrophysical Technologies, Institute of Electrophysics of the Ural Branch of RAS

Vladislav G. Il'ves – Ph. D., Senior Researcher, Group of Electrophysical Technologies, Institute of Electrophysics of the Ural Branch of RAS