
**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОКОМПОЗИТОВ
НА ОСНОВЕ ЦЕОЛИТА *BETA* И МАГНЕТИТА
ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

© 2019 г. О. Ю. Голубева^{1, *}, Е. Ю. Бразовская¹,
Ю. А. Аликина¹, С. В. Дьяченко², А. И. Жерновой²

¹*Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН,
наб. Макарова, 2, Санкт-Петербург, 199034 Россия*

²*Санкт-Петербургский государственный Технологический институт (Технический университет),
Московский проспект, 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия*

*e-mail: olga_isc@mail.ru

Поступила в редакцию 03.05.2018 г.

После доработки 20.08.2018 г.

Принята к публикации 08.10.2018 г.

В гидротермальных условиях синтезированы магнитные наноконпозиты на основе цеолитов *Beta* и наночастиц магнетита, модифицированных полидиалкилдиметиламмония хлоридом. Получены частицы со средним размером 100–200 нм, обладающие магнитными моментами и высокой сорбционной способностью по отношению к модельному лекарственному препарату – тиамину гидрохлориду (витамину В1). Характеристики разработанных магнитных наноконпозитов позволяют рассматривать их как перспективные материалы для разработки на их основе систем адресной доставки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: цеолиты, магнетит, наноконпозиты, магнитные свойства, сорбционные свойства, адресная доставка

DOI: 10.1134/S0132665119010037

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшей задачей современной медицины является снижение нежелательного побочного действия лекарственных препаратов на здоровые органы и ткани и уменьшение вредного воздействия на организм в целом [1]. В настоящее время активно используют различные наноструктурные материалы, позволяющие осуществлять направленную доставку лекарственных веществ (ЛВ) и их пролонгированное высвобождение в организме [2, 3].

Интерес к неорганическим материалам как носителям лекарственных препаратов возник не так давно. Первые результаты показали различные возможности их использования в биологии и медицине. Наиболее интересными неорганическими объектами, которые обладают потенциалом для разработки на их основе носителей ЛВ и систем адресной доставки, являются пористые материалы, в частности цеолиты. Пористая структура таких материалов позволяет осуществлять загрузку, транспортировку и эффективное высвобождение заключенных в них лекарственных веществ, обладая при этом биосовместимостью и биодоступностью [4, 5].

Одним из возможных способов создания систем адресной доставки ЛВ является разработка магнитоуправляемой системы доставки с использованием магнитных на-

ночастиц. Магнитоуправляемые лекарственные формы, работающие по принципу лекарство—орган—мишень, могут позволить создать оптимальную концентрацию лекарства в зоне реализации лечебного эффекта и существенно снизить системную токсичность как за счет уменьшения общей дозы, так и за счет более продолжительного удержания в очаге поражения [6, 7]. Наиболее распространенным приемом придания магнитных свойств матрице-носителю ЛВ, является ее модифицирование наночастицами магнетита (НМ) F_3O_4 . Установлено, что мелкодисперсный магнетит исчезает из кровяного русла через 1–6 ч после парентерального введения, распределяясь по другим органам и тканям, а затем полностью выводится из организма [8, 9].

В [10, 11] синтезированы магнитные композиты на основе цеолитов и наночастиц магнетита. Ранее [12, 13] рассмотрены различные варианты дизайна магнитных нанокompозитов на основе цеолитов *Beta* и наночастиц магнетита. Установлено, что поверхностная модификация наночастиц катионным полимером полидиаллидиметиламмония хлоридом позволяет значительно увеличить количество магнетита, внедряемого в структуру цеолита (до 40 мас. % по сравнению с 2–10 мас. % для немодифицированных частиц), а также получить цеолиты содержащие наночастицы магнетита внутри структуры цеолита, а не на его поверхности. Такой подход является предпочтительным при получении магнитных нанокompозитов на основе цеолитов для адресной доставки ЛВ, так как позволяет сохранить высокую сорбционную способность пористой матрицы-носителя.

В настоящей работе представлены результаты исследования полученных нанокompозитов с магнитным ядром на основе цеолитов *Beta*. Проведены исследования магнитной восприимчивости и сорбционной способности по отношению к модельному лекарственному препарату. Исследование проведено с целью определения оптимального количества магнетита в структуре нанокompозита, позволяющего получить материал, обладающий магнитными свойствами для осуществления доставки ЛВ и высокой сорбционной способностью для доставки максимального количества ЛВ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные вещества и реагенты. Для получения НМ и их поверхностно-модифицированных форм использовали реактивы — гексагидрат хлорида железа(III) (Химмед, “ч.”), гептагидрат сульфата железа(II) (Химмед, “ч.”), гидроксид натрия (Нева-Реактив, “ч. д. а.”), полидиаллидиметиламмония хлорид (20%, Mw = 100000–200000, Sigma-Aldrich). Для синтеза цеолитов использовали реактивы фирмы Sigma-Aldrich высокой степени чистоты — гидроксид калия (45 мас. %, водный раствор), гидроксид натрия (50 мас. %, водный раствор), гидроксид алюминия, силикатный золь (LUDOX HS-40, 40 мас. %), гидроксид тетраэтиламмония (35 мас. %, водный раствор), алюминат натрия (w, мас. %: 50–51 Al_2O_3 ; 40–45 Na_2O ; 0.05 Fe_2O_3).

Дополнительную очистку реагентов не проводили. Для проведения экспериментов применяли деионизированную воду с удельной проводимостью не более 0.2 мкСм/см, прошедшую обработку в системе “Водолей” (НПП Химэлектроника).

Синтез поверхностно-модифицированных НМ (Fe_3O_4 -PDDAC). НМ получали с использованием методики, описанной в [14]. Готовили 25 мл раствора, содержащего 50 ммоль $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ и 98 ммоль $FeSO_4 \cdot 7H_2O$. По каплям добавляли раствор 1 М NaOH вплоть до pH > 7. Раствор перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Для получения поверхностно-модифицированных НМ к исходному раствору солей железа в соответствующих концентрациях добавляли 10 г раствора катионного полимера полидиаллидиметиламмония хлорид (PDDAC).

Полученные образцы Fe_3O_4 -PDDAC собирали с помощью магнита, промывали дистиллированной водой, и сушили в термостате при 60°C в течение 24 ч.

Синтез нанокомпозитов Beta-Fe₃O₄. Допирование наночастицами проводили на стадии приготовления исходного геля для кристаллизации цеолита *Beta* следующего состава 1.97Na₂O · 1.0K₂O · 12.5(TEA)₂O · 1.0Al₂O₃ · 50SiO₂ · 750H₂O, где (TEA)₂O – оксид тетраэтиламмония. К приготовленному гелю добавляли НМ в количестве от 0.1 до 1 г, перемешивали до однородности, после чего осуществляли кристаллизацию полученных гелей в стальных автоклавах объемом 16 мл (коэффициент заполнения 0.7) при температуре 140°C в течение 48 ч.

С целью удаления остатков органических темплатов и модификаторов образцы подвергали ступенчатой термообработке – при 200 и 450°C с выдержкой в течение 2 ч на каждой ступени и скоростью нагревания 2°C/мин.

Получение H⁺-Beta-Fe₃O₄. Перед проведением исследований сорбционной способности образцы декатионировали путем обработки в 0.5 М растворе соляной кислоты в течении 10 мин. Затем образец промывали дистиллированной водой и сушили при 120°C в течение 8 ч.

Методы исследования. Рентгенофазовый анализ синтезированных образцов проводили с использованием порошкового дифрактометра D8-Advance (Bruker), CuK_α-излучение, в диапазоне углов 2θ = 5°–70°.

Морфологию образцов исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии (ЭМ-125, U_{уск} = 75 кВ), и сканирующей электронной микроскопии с энергодисперсионным анализом с помощью растрового электронного микроскопа Tescan Vega 3 SBH. Образцы готовили с помощью метода напыления углеродных пленок.

Измерения методом ИК-спектроскопии поглощения проводили на Фурье-спектрофотометре FSM 1202 в спектральном диапазоне 450–4000 см⁻¹. Образцы готовили в виде таблеток, спрессованных с KBr в вакууме.

Химический анализ образцов на содержание железа проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии в воздушно-ацетиленовом пламени при длине волны 248.4 нм с помощью атомно-адсорбционного спектрофотометра ICE-3000 SERIES.

Магнитные свойства синтезированных образцов были исследованы на установке, подробно описанной в работе [15]. Измерения проводили при температуре 24–25°C. На этой установке методом ЯМР измеряли индукцию *B* и напряженность *H* магнитного поля внутри образца, а намагниченность находили по формуле $M = (B/\mu_0) - H$.

Исследования сорбционной способности синтезированных нанокомпозитов проводили по отношению к модельному лекарственному препарату – тиамину гидрохлориду (витамин B₁). Перед проведением процесса сорбции образцы *H-Beta-Fe₃O₄* высушили при 100°C, 8 ч, с целью удаления молекулярной воды из пор композита. Образец (100 мг) добавляли к 20 мл водного раствора тиамина гидрохлорида с концентрацией 0.6 мг/мл и перемешивали в течение 1 ч при температуре 50°C. Суспензии фильтровали и определяли концентрацию тиамина в фильтрате с использованием спектроскопии поглощения в УФ области спектра (спектрофотометр LEKI SS2109UV) по величине оптической плотности при длине волны 242 нм. Концентрацию рассчитывали как среднюю арифметическую из трех измерений. Измерения проводили в кювете с длиной оптического пути 5 мм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты химического анализа образцов (табл. 1) показали, что получены нанокомпозиты с содержанием Fe₃O₄ в диапазоне от 10 до 32 мас. %.

Размеры частиц образцов по данным электронной микроскопии составили 100–200 нм (рис. 1). Исследования полученных нанокомпозитов методами просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии показали, что образцы имеют сферическую форму частиц, характерную для цеолитов *Beta*. На электронных микрофотографиях

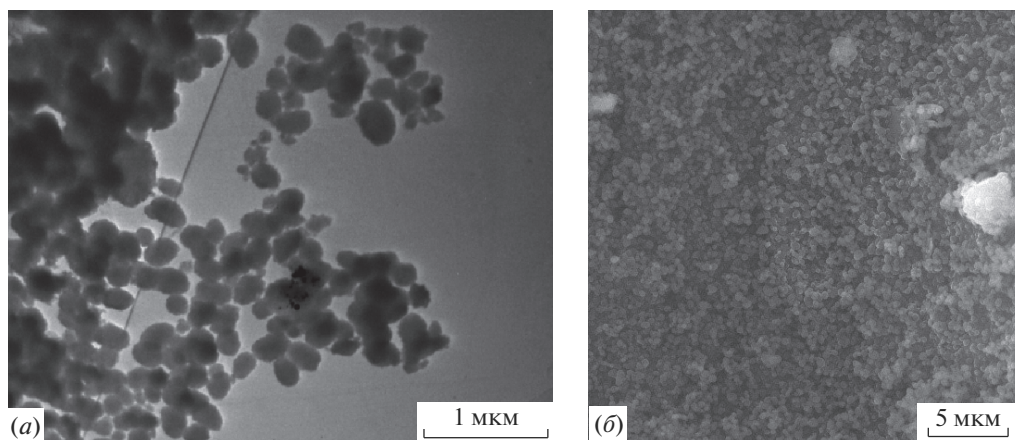
Таблица 1. Содержание магнетита в исследуемых образцах

Номера образцов	Масса Fe_3O_4 в исходном геле, г	Содержание Fe_3O_4 в образцах по данным хим. анализа, мас. %
1	0.1	10.4
2	0.2	12.8
3	0.3	18.2
4	0.4	25.6
5	0.5	29.4
6	0.6	31.6

образцов цеолитов с содержанием Fe_3O_4 до 20 мас. % отдельные НМ не наблюдаются. В образцах с высоким содержанием НМ – 25–32 мас. %, вероятно присутствие отдельных НМ на поверхности частиц цеолита [12]. С целью оценки прочности закрепления модифицированных НМ на поверхности и внутри частиц цеолита провели центрифугирование суспензий исследуемых образцов в течение 5 мин при 5000 г. После центрифугирования образцы с содержанием НМ до 25 мас. % представляли собой равномерно окрашенный серый однородный порошок без признаков расслоения.

На рис. 2 представлены рентгеновские дифрактограммы образцов нанокomпозитов *Beta*- Fe_3O_4 с различным содержанием магнетита. С увеличением содержания магнетита положения основных пиков, характерных для цеолита *Beta*, сохраняются, что свидетельствует о том, что кристаллическая структура остается неизменной. С увеличением содержания Fe_3O_4 на дифрактограммах наблюдается снижение интенсивности пиков цеолита.

На рис. 3 приведены результаты энерго-дисперсионного анализа образца *Beta*- Fe_3O_4 № 6. На поверхности образца обнаружено около 1.4 мас. % железа, что соответствует содержанию приблизительно 1.9 мас. % Fe_3O_4 . По данным атомно-адсорбционной микроскопии общее содержание магнетита в образце составляет 31.6 мас. %. По-видимому, основная часть магнетита находится внутри цеолитной матрицы.

**Рис. 1.** Микрофотографии образца 2: ПЭМ (а) и СЭМ (б).

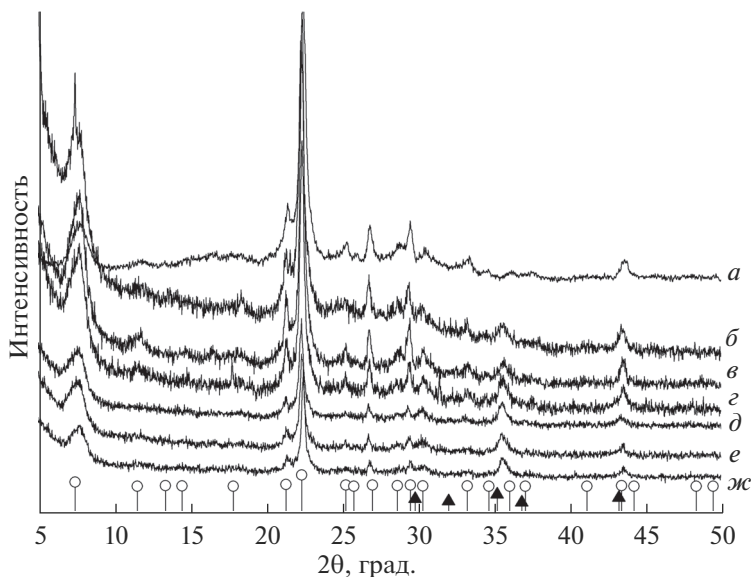


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы синтезированных образцов с различным содержанием магнетита, мас. %: 0 (а), 10.4 (б), 12.8 (в), 18.2 (г), 25.6 (д), 29.4 (е), 31.6 (ж). ○, ▲ — штрих-диаграммы стандартов *Beta* и Fe_3O_4 соответственно.

На рис. 4 представлены ИК-спектры исследуемых образцов *Beta*- Fe_3O_4 . Видны характерные для цеолитов полосы поглощения, находящиеся в диапазоне $200\text{--}1300\text{ см}^{-1}$, которые отвечают колебаниям тетраэдров TO_4 ($\text{T} = \text{Si}^{4+}, \text{Al}^{3+}$) в каркасе цеолита [14]. Полоса поглощения в области 1250 см^{-1} обусловлена валентными колебаниями T--O . Следующая по интенсивности полоса $400\text{--}500\text{ см}^{-1}$ может быть отнесена к деформационным колебаниям первичных структурных единиц (TO_4). В образцах ярко выражена полоса с максимумом $545\text{--}550\text{ см}^{-1}$, что соответствует спектрам цеолитов, в каркас структур которых входят sdвоенные 4- и 6-членные кольца [16, 17]. Валентным колебаниям с участием тетраэдров TO_4 отвечают полосы поглощения в области $650\text{--}820\text{ см}^{-1}$.

Отличительной особенностью спектров поглощения образцов *Beta*- Fe_3O_4 является наличие трех полос, не присутствующих в спектре исходного цеолита *Beta* — с максимумами поглощения в областях $1173, 1350$ и 1486 см^{-1} . Полоса с максимумом поглощения в области 1350 см^{-1} характерна и для спектра поглощения образцов $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-PDDAC}$ (рис. 5) и, по-видимому, соответствует деформационным колебаниям связи C--H [16], обусловленной модифицированием поверхности магнетита PDDAC, т. к. для немодифицированного магнетита она не характерна [19]. Наличие полос с максимумами поглощения в области 1173 и 1486 см^{-1} (не характерны для исходного цеолита, и магнетита), может свидетельствовать об образовании химической связи между модифицированным магнетитом и цеолитом, или об изменении валентных колебаний связи T--O вследствие присутствия магнетита в структуре цеолита. Наличие полосы поглощения в области 1350 см^{-1} в спектрах образцов *Beta*- Fe_3O_4 свидетельствует о том, что органический модификатор не был удален после термической обработки образцов при

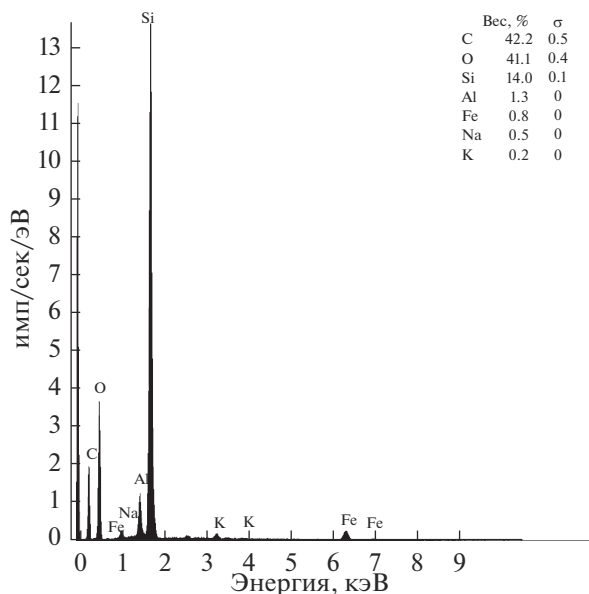


Рис. 3. EDX-спектр образца $Beta-Fe_3O_4$ № 6.

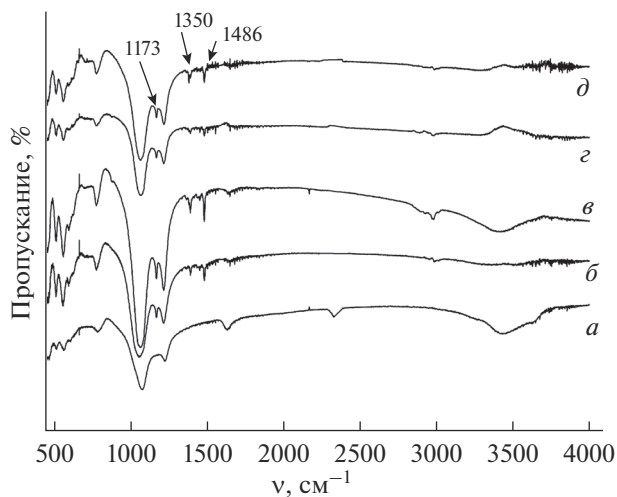


Рис. 4. ИК-спектры образцов $Beta-Fe_3O_4$ с различным содержанием магнетита, мас. %: 0 (а), 12.8 (б), 18.2 (в), 25.6 (г), 31.6 (д).

450°C, что, также косвенно, подтверждает предположение о возникновении химических связей между PDDAC- Fe_3O_4 наночастицами и цеолитом.

На рис. 6 представлены результаты исследования магнитных свойств образцов $Beta-Fe_3O_4$ с различным содержанием магнетита.

Результаты исследования показали, что значения намагниченности (M) магнетита (рис. 6, а) значительно больше, чем у образцов $Beta-Fe_3O_4$ (рис. 6, б). У образцов

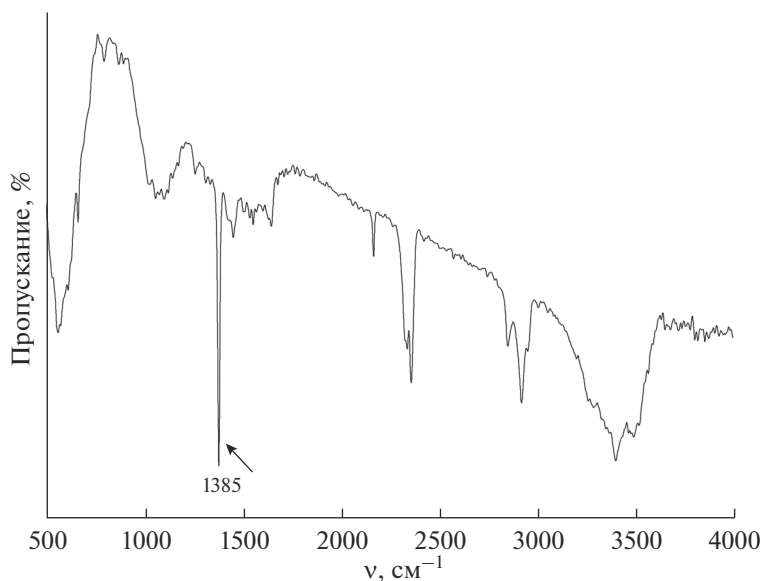


Рис. 5. ИК-спектр образца Fe_3O_4 -PDDAC.

$\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$ наблюдается снижение насыщения уровня намагниченности вблизи насыщения по сравнению с магнетитом и достигает 10 раз. Введение большего количества магнетита в цеолитную матрицу нецелесообразно, т. к. по данным ранее проведенного исследования [10], увеличение содержания магнетита, вводимого методом допирования исходных цеолитных гелей выше 25%, приводит к возрастанию количества отдельных частиц магнетита в конечном продукте.

Наблюдаемое снижение намагниченности, по-видимому, связано с возникновением химических связей между магнетитом и цеолитом. В результате, происходит нарушение обменного взаимодействия между спинами магнетита.

Это предположение подтверждается результатами исследования магнитных свойств образцов, полученных механическим смешением НМ и цеолита. Были получены образцы с содержанием Fe_3O_4 20, 40 и 50 мас. %. Результаты исследования показывают (рис. 7), что величина намагниченности таких образцов выше, чем у образцов нанокompозитов $\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$. Снижение намагниченности относительно образца Fe_3O_4 коррелирует с уменьшением содержания магнетита в образцах.

На рис. 8 представлены результаты адсорбции тиамин гидрохлорида исследуемыми образцами. Максимальная сорбционная емкость цеолита *Beta* составляет 0.6 мг/г и может быть достигнута за 1.5 ч обработки. Сорбционная емкость образцов с различным содержанием магнетита совпадает со значениями сорбционной емкости для цеолита *Beta* в пределах погрешности. Это свидетельствует о том, что модифицирование цеолита *Beta* наночастицами не приводит к снижению его сорбционной способности.

Исследования магнитных свойств показали, что намагниченность у образцов $\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$ практически не зависит от содержания в них магнетита (рис. 6, б). Намагниченность смеси цеолита и магнетита линейно возрастает в диапазоне 20–50 мас. % магнетита (рис. 7). Сорбционная способность полученных образцов, также находится приблизительно на одном уровне. По-видимому, увеличение содержания магнетита выше 10–12 мас. % нецелесообразно.

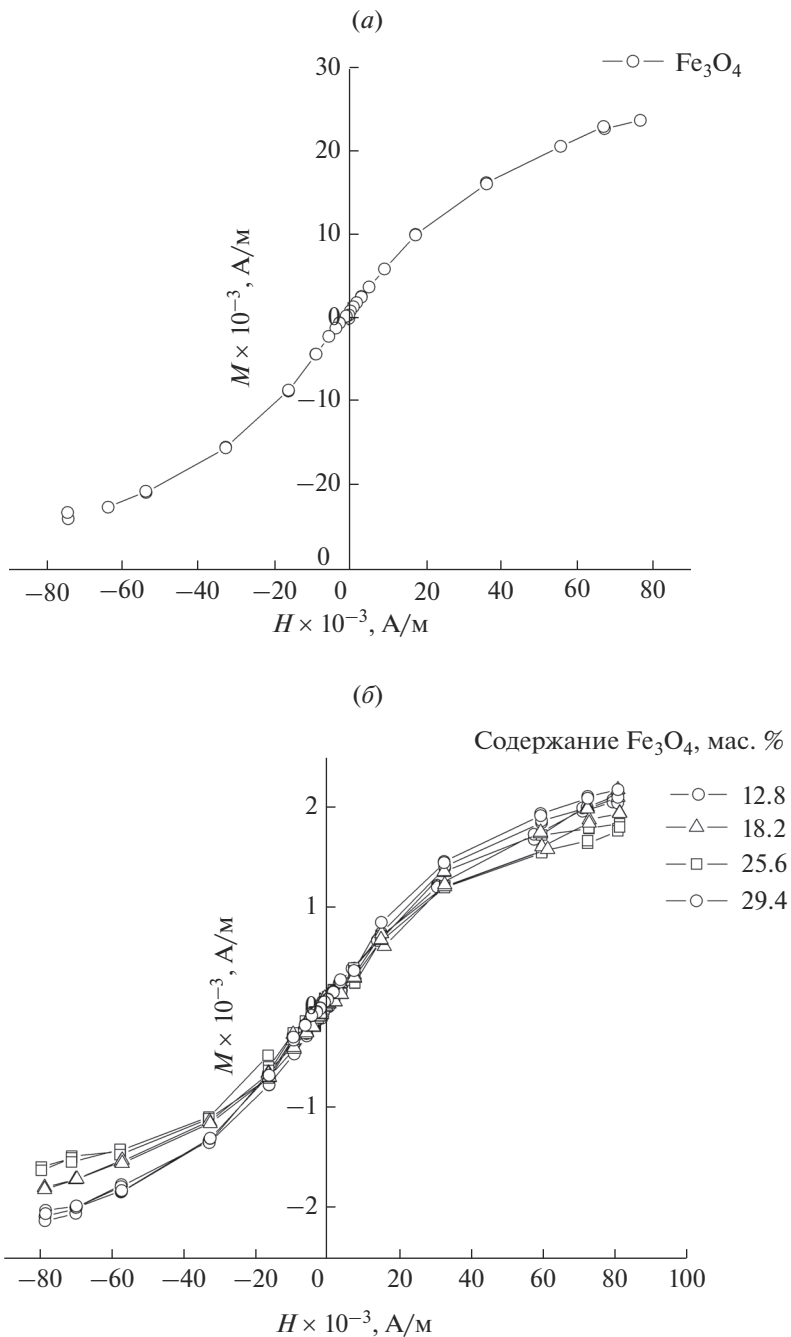


Рис. 6. Зависимость намагниченности образцов от напряженности поля: Fe_3O_4 (а), $\text{Beta-Fe}_3\text{O}_4$ (б).

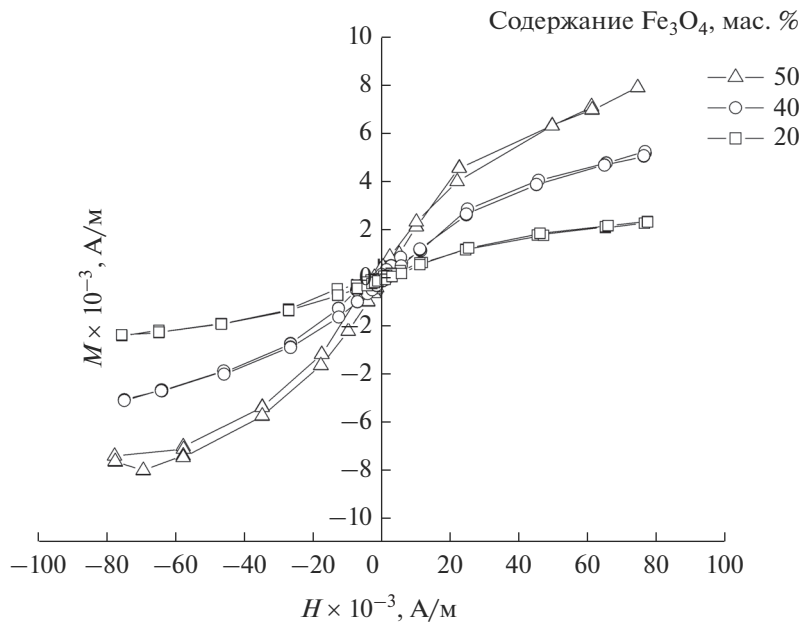


Рис. 7. Зависимость намагниченности образцов, полученных механическим смешением наночастиц магнетита и цеолита *Beta* от напряженности поля.

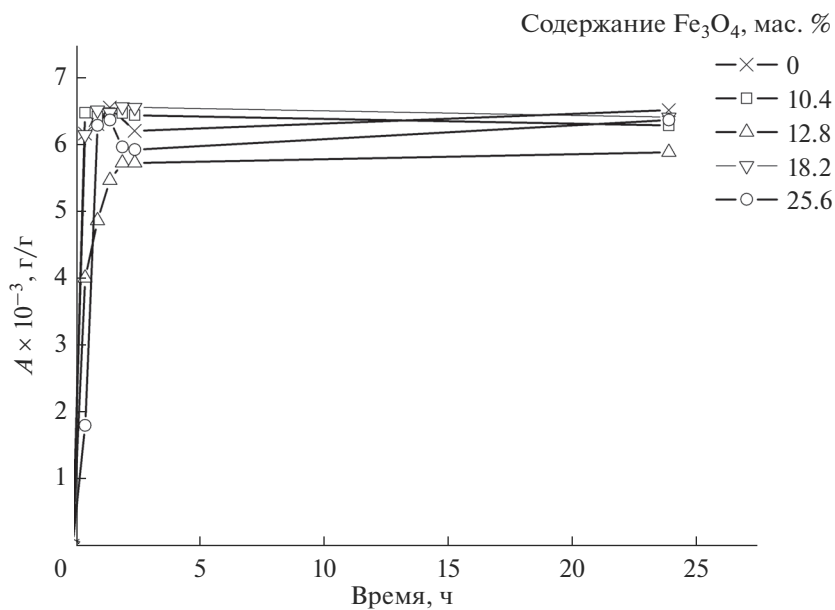


Рис. 8. Кинетические кривые адсорбции тиамин гидрохлорида образцами *Beta* и *Beta-Fe*₃*O*₄.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования нанокomпозитов, полученных методом гидротермальной кристаллизации цеолитов *Beta* из гелей с добавками поверхностно-модифицированного магнетита, показали, что синтезированные образцы обладают магнитной восприимчивостью и высокой сорбционной способностью, сравнимой с сорбционной способностью исходного цеолита. Значения намагниченности образцов нанокomпозитов значительно ниже, чем у образцов магнетита и образцов, полученных простым механическим смешением цеолита *Beta* и наночастиц магнетита. Установлено, что повысить магнитную восприимчивость полученных композитов путем дополнительного введения магнетита невозможно, т.к. оболочка цеолита, вероятно, влияет на обменное взаимодействие спинов магнетита, находящегося внутри цеолита.

Учитывая результаты исследования сорбционных свойств и магнитной восприимчивости полученных нанокomпозитов, оптимальным содержанием Fe_3O_4 в образцах следует считать 10–12 мас. %.

Авторы выражают благодарность с.н.с. ИХС РАН, к.х.н. Л.Н. Куриленко за проведение химического анализа образцов и инженеру Санкт-Петербургского технологического института (Технического университета) А.В. Горюнову за проведение измерений методом сканирующей электронной микроскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галагудза М.М., Королев Д.В., Сонин Д.Л. Направленная доставка лекарственных препаратов: итоги последних лет и перспективы // Экология человека. 2008. Т. 2. №2. С. 86–92.
2. Sezer A.D. Application of nanotechnology in drug delivery: InTech, 2014. 552 p.
3. Uchegbu I.F., Schatzlein A.G. Polymers in drug delivery: CRC Press, 2006. 280 p.
4. Auerbach S.M., Carrado K.A., Dutta P.K. Zeolite science and technology: CRC Press, 2003. 1204 p.
5. Fishbein J.C. Advances in molecular toxicology: Elsevier, 2010. 276 p.
6. Sagir T., Huysal M., Durmus Z., Kurt B. Z., Senel M., Isik S. Preparation and *in vitro* evaluation of 5-flourouracil loaded magnetite–zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2016. V. 77. P. 182–190.
7. Grasso G., Deriu M.A., Prat M., Rimondini L., Verne E., Follenzi A., Danani A. Cell penetrating peptide adsorption on magnetite and silica // Physical Chemistry B. 2015. V. 19. 8239–8246.
8. Jain T.K., Reddy M.K., Morales M.A., Leslie-Pelecky D.L., Labhasetwar V. Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats // Mol. Pharm. 2008. V. 5. № 2. P. 316–327.
9. Kunzmann A., Andersson B., Thurnherr T., Krug H., Scheynius A., Fadeel B. Toxicology of engineered nanomaterials: Focus on biocompatibility, biodistribution and biodegradation // Biochimica et Biophysica Acta. 2011. V. 1810. № 3. P. 361–373.
10. Yonghui Deng, Chunhui Deng, Dawei Qi, Chong Liu, Jia Liu, Xiangmin Zhang, Dongyuan Zhao. Synthesis of core/shell colloidal magnetic zeolite microspheres for the immobilization of trypsin // Advanced materials. 2009. V. 21. I. 13. P. 1377–1382.
11. Divband B., Rashidi M.R., Khatamian M., Kazemi Eslamian G.R., Gharehaghaji N., Dabaghi Tabriz F. Linde Type A and nano magnetite/NaA zeolites: cytotoxicity and doxorubicin loading efficiency // Open Chem. 2018. V. 16. I. 1. P. 21–28.
12. Голубева О.Ю., Бразовская Е.Ю., Ульянова Н.Ю., Морозова Ю.А. Разработка подходов к получению магнитных нанокomпозитов на основе цеолита *Beta* и наночастиц магнетита в гидротермальных условиях // Физика и химия стекла. 2018. Т. 44. № 2. С. 138–146.
13. Golubeva O. Yu., Brazovskaya E. Yu., Ulyanova N. Yu., Morozova Yu. A. Development of approaches for designing and preparing magnetic nanocomposites based on zeolite *Beta* and magnetic nanoparticles under hydrothermal conditions // Glass Physics and Chemistry. 2018. V. 44. № 2. P. 108–114.
14. Kuwakara Y., Miyazaki T., Shirotsaki Y., Kawashita M. Effects of organic polymer addition in magnetite synthesis on the crystalline structure // RSC Advances. 2014. V. 4. № 45. P. 23359–23363.
15. Жерновой А.И., Дьяченко С.В. Об измерении термодинамической температуры с использованием парамагнитного термометрического вещества // ЖТФ. 2015. Т. 85. В. 4. С. 118–122.

-
16. *Dipak B., Shukla, Vyomesh P. Pandya.* Estimation of crystalline phase in ZSM-5 zeolite by infrared spectroscopy // *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1989. V. 44. № 2. P. 147–154.
 17. *Коваль Л.М., Коробицина Л.Л., Восмериков А.В.* Синтез, физико-химические и каталитические свойства высококремнеземных цеолитов. – Томск, 2001. 50 с.
 18. *Четверикова А.Г., Маряхина В.С.* Исследования полиминеральной глины, содержащей трехслойные алюмосиликаты физическими методами // *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015. Т. 176. № 1. С. 250–255.
 19. *Li Y.-S., Church J.S., Woodhead A.L.* Infrared and Raman spectroscopic studies on iron oxide magnetic nanoparticles and their surface modifications // *J. Magnetism and Magnetic Materials.* 2012. V. 324. № 8. P. 1543–1560.