

М. В. Базунова, С. В. Колесов, А. И. Хайруллина,  
Г. Е. Заиков

## ПОДХОД К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ УГЛЕРОД-ПОЛИМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ

*Ключевые слова:* наноуглерод, сорбция, поли-N-винилпирролидон.

*Разработаны методы получения многослойных частиц с наноуглеродом в качестве внутреннего ядра, ультратонкой оболочкой из нульвалентного серебра, покрытых снаружи слоем водорастворимого полимера поли-N-винилпирролидона, которые могут быть использованы для создания систем носителей для адресной доставки лекарственных средств пролонгированного действия.*

*The keywords:* nanocarbon, sorption, poly-N-vinylpyrrolidone.

*Methods of obtaining multilayer particles of nanocarbon as an inner core, an ultrathin shell from zerovalent silver covered by a soluble polyvinylpyrrolidone layer have been worked out. They can be used for creating the carrier systems aimed at targeted delivery of prolonged drugs. There are various experimental ways for obtaining multilayer nanoparticles on the nanocarbon basis modified by silver and a water-soluble polyvinylpyrrolidone. The following scheme seems to be the most expedient for possible regulating the particle sizes of the reduced silver and polyvinylpyrrolidone coating on the received nanoparticles.*

### Введение

Задача распределения лекарств в организме таким образом, чтобы они достигали только места своего действия, может быть решена в случае применения наноструктурных носителей для адресной доставки лекарств. Поскольку уникальная особенность наночастиц состоит в их крайне развитой поверхности, наносистемы для доставки лекарств позволяют преодолеть низкую растворимость и неудовлетворительные абсорбционные свойства новейших поколений лекарств [1-2]. Следовательно, проблема разработки биосовместимых наносистем-носителей для адресной доставки лекарственных средств является актуальной.

Наносистемы представляют собой разновидность сферических наночастиц многослойной структуры с монолитным внутренним ядром и ультратонкой оболочкой из различных лекарственных веществ, покрытых снаружи слоем полимера. Для формирования ядра целесообразным является использование достаточно доступного наноуглерода (НУ) с его исключительно высокой сорбционной способностью [3]. Последнее может обеспечить закрепление, удержание лекарственных веществ и защитных полимерных слоев. Использование металлической оболочкой из высокодисперсных частиц серебра перспективно для диагностики опухолей и целенаправленной доставки противоопухолевых препаратов. В качестве полимерной оболочкой, обеспечивающей пролонгированное действие, наиболее эффективно применение биосовместимых водорастворимых полимеров, например, поли-N-винилпирролидона (ПВП).

Таким образом, представляется целесообразной разработка способов получения многослойных частиц с наноуглеродом в качестве внутреннего ядра, ультратонкой оболочкой из нульвалентного серебра или лекарственного вещества, покрытых снаружи слоем

водорастворимого полимера (ПВП).

### Экспериментальная часть

Статическую сорбционную ёмкость НУ по отношению к ионам серебра определяли по изменению концентрации  $Ag^+$  в растворе до и после выдерживания с навеской НУ определённой массы при перемешивании в течение 30-120 мин при 20 °С. Контроль за концентрацией  $Ag^+$  в растворе осуществляли по методу Фольгарда [4].

Для получения ультратонкой оболочкой из нульвалентного серебра на поверхности НУ использован метод химического восстановления в адсорбционных слоях, восстановитель – боргидрид натрия [5]. Содержание нульвалентного серебра в образце модифицированного НУ определено по результатам рентгено-флуоресцентного анализа на приборе EDX 800HS фирмы SHIMADZU.

Полимеризацию N-винилпирролидона (ВП) для создания полимерной оболочкой на поверхности НУ, модифицированного серебром, проводили по известной методике [6] в водно-спиртовом растворе с использованием иницирующей системы пероксид водорода/аммиак при температуре 20 °С.

Статическую сорбционную ёмкость НУ по отношению к ВП и ПВП определяли по изменению их концентрации в растворе до и после выдерживания с навеской НУ определённой массы при перемешивании в течение 30-120 мин при 20 °С.

Контроль за содержанием ВП и ПВП в водных растворах осуществляли спектрофотометрически на приборе SHIMADZU UV 2450PC. Этот метод позволяет определить содержание ВП в смесях с точностью  $\pm 1,5$  отн. %.

Во всех весовых методах при доверительной вероятности 0,95 и количестве повторных опытов 3 погрешность эксперимента не превышает 5 %.

### Обсуждение результатов

В данной работе в качестве одного из основных компонентов разрабатываемых

функциональных материалов использован достаточно доступный НУ, полученный окислительной конденсацией метана, с удельной поверхностью 200 м<sup>2</sup>/г и средним диаметром частиц 50-60 нм [7].

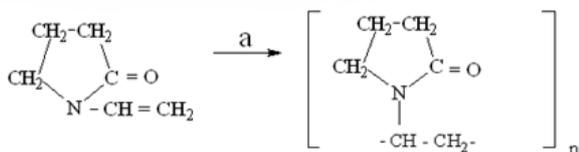
Исследована сорбция катионов серебра наночастицами из раствора нитрата серебра. Установлено, что сорбционная ёмкость НУ по ионам Ag<sup>+</sup> составляет 0,69 г/г, что почти в 30 раз превышает сорбционную ёмкость активированного угля по ионам Ag<sup>+</sup> [4].

Для получения ультратонкой оболочки из нульвалентного серебра на поверхности НУ использован метод химического восстановления в адсорбционных слоях, восстановитель – боргидрид натрия. Согласно данным рентгенофлуоресцентного анализа, содержание серебра в образцах углеродного материала после восстановления катионов серебра в адсорбционных слоях НУ, составляет 36 %.

Для определения возможного размера частиц восстановленного серебра проведён пробный опыт восстановления ионов Ag<sup>+</sup> в растворе ПВП в качестве стабилизатора. Установлено, что диаметр частиц серебра в свежеприготовленных золях не превышает 10-15 нм.

В качестве полимерной оболочки разрабатываемых многослойных наносистем наиболее эффективно применение поли-N-винилпирролидона. ПВП - растворимый в воде и других полярных растворителях полимер. Он широко используется в роли связующего вещества при производстве таблетированных лекарственных средств, так как обладает способностью пролонгировать действие других препаратов и образует комплексы с разными веществами [8]. Важно и то, что ПВП служит эффективным стабилизатором наночастиц металлов.

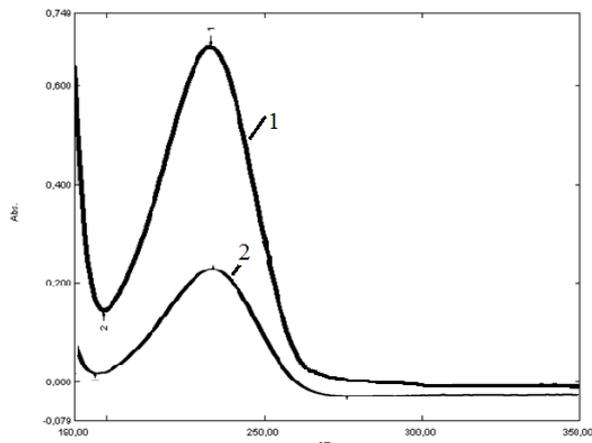
Для создания полимерной оболочки ПВП на поверхности модифицированного серебром НУ можно использовать 2 подхода: полимеризацию мономера (ВП) в адсорбционных слоях НУ и окутывание готовым полимером наночастиц углерода в результате π-π взаимодействия.



**Рис. 1 - Схема полимеризации N-винилпирролидона** а: растворитель H<sub>2</sub>O:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (20:1), t = 20°C, иницирующая система: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2,5\*10<sup>-3</sup> моль/л):NH<sub>3</sub> (5\* 10<sup>-3</sup> моль/л), ток Ar

Для реализации первого подхода была изучена сорбционная активность НУ по отношению к мономеру - N-винилпирролидону. Для определения содержания ВП в растворе использовали спектрофотометрический метод (рис.

2, табл. 1). Исследовано изменение содержания ВП в растворе после сорбции НУ при его различных начальных концентрациях: 3%, 5% и 10%.



**Рис. 2 - 1 - УФ – спектр 5%-ного раствора ВП до сорбции (20°C); 2 - УФ – спектр 5%-ного раствора ВП после сорбции НУ (20°C)**

**Таблица 1 - Сорбционная ёмкость НУ по ВП после сорбции в течение 30 мин при разных начальных концентрациях ВП (20°C)**

Начальная концентрация ВП, %	3	5	10
Сорбционная ёмкость НУ по ВП после сорбции в течение 30 мин, г/г	0,32	0,70	0,56

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что наибольшее изменение концентрации ВП после сорбции НУ наблюдается в случае начальной концентрации ВП, равной 5%.

Для определения остаточного содержания винилпирролидона после полимеризации в водной фазе использован спектрофотометрический способ, и установлено, что содержание ВП в растворе понизилось на 10%.

О наличии полимера (ПВП) в сухом образце модифицированного НУ свидетельствуют данные ИК-спектра (таблица 2). В ИК-спектре проявляется интенсивная полоса валентных колебаний C=O-группы пирролидинового кольца в области 1680 см<sup>-1</sup> и отсутствует полоса при 1630 см<sup>-1</sup>, характерная для области валентных колебаний C=C-связи, что подтверждает разрыв двойных связей в N-винилпирролидоне, доказывая наличие полимера.

**Таблица 2 - Характеристические частоты поглощения некоторых групп атомов в ИК-спектре НУ, модифицированного оболочкой из серебра и ПВП**

Группа	$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$
-C-N-	1360-1000
-C-N<	1450-1400
>C=O	1900-1580

### Выводы

Таким образом, для получения многослойных наночастиц на основе НУ, модифицированного серебром и водорастворимой оболочкой из ПВП, вероятны различные экспериментальные пути, из которых для возможного регулирования размеров частиц восстановленного на поверхности НУ серебра и нанесения оболочки ПВП на полученные наночастицы наиболее целесообразной представляется следующая схема:

*Сорбция ионов  $\text{Ag}^+$  образцом НУ  $\rightarrow$  химическое восстановление  $\text{Ag}^+ \rightarrow$  сорбция ВП  $\rightarrow$  полимеризация ВП*

Разработанные методы получения многослойных частиц с нанокремнеземом в качестве внутреннего ядра, ультратонкой оболочкой из нульвалентного серебра, покрытых снаружи слоем водорастворимого полимера ПВП, могут быть использованы для создания систем носителей для адресной доставки лекарственных средств пролонгированного действия.

### Литература

1. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах. М.: Химия. 2000. 672 с.
2. Кононова Е.А. Получение, криостабильность, адсорбционные и бактерицидные свойства наночастиц Ag, Au, AgAu зольей и на носителях. Автореферат дис. канд. хим. наук. Москва, 2010. 24 с.
3. Базунова М.В., Бабаев М.С., Вильданова Р.Ф., Прочухан Ю.А., Колесов С.В., Ахметханов Р.М. Порошково-полимерные технологии в создании сорбционно-активных композиционных материалов // Вестник Башкирск. ун-та. 2011. Т. 16. № 3. С. 684-688.
4. Пятницкий И.В., Сухан В.В. Аналитическая химия серебра. М.: Наука, 1975. 289 с.
5. Кузьмина Л.Н. Получение наночастиц серебра методом химического восстановления. //Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. 2007. Т. XXX. № 8. С.7-12.
6. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. М.: Наука, 1970. 150 с.
7. Патент на изобретение РФ № 2287543 от 20.11.2006.
8. Помогайло А.Д. Стабилизация коллоидных дисперсий полимерами. // Успехи химии. 1997. Т. 66. №8. 750-791 с.

© **М. В. Базунова** – канд. хим. наук. доц. каф. высокомолекулярных соединений и общей химической технологии Башкирского госуд. ун-та, mbazunova@mail.ru; **С. В. Колесов** – д-р хим. наук, проф. той же кафедры, kolesovservic@rambler.ru; **А. И. Хайруллина** – студ. той же кафедры; **Г. Е. Заиков** – д-р хим. наук. проф. каф. технологии пластических масс КНИТУ, chembio@sky.chph.ras.ru.