

СОРБИРУЮЩИЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ЧЕЛОВЕКА,
ТЕХНИКИ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

УДК 544.22

НАПРАВЛЕННЫЙ ГИДРОТЕРМАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ АЛЮМОСИЛИКАТОВ
РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРНЫХ ТИПОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ
ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

© 2024 г. О. Ю. Голубева^а, *, Ю. А. Аликина^а, Е. Ю. Бразовская^а, Н. Ю. Ульянова^а

^аИнститут химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН, наб. Макарова, 2, Санкт-Петербург, 199034 Россия

* e-mail: olga_isc@mail.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023 г.

После доработки 10.11.2023 г.

Принята к публикации 20.11.2023 г.

Представлены результаты анализа и экспериментальных исследований синтетических алюмосиликатов (монтмориллонитов, каолинитов, цеолитов) с целью их применения в медицине, а именно: в области энтеро- и гемосорбции, при разработке систем адресной доставки лекарственных препаратов с пролонгированным и pH-контролируемым выходом активного вещества в различных средах, а также в качестве компонентов раневых покрытий. Монтмориллониты, алюмосиликаты подгруппы каолинита с различной морфологией частиц и цеолиты структурных типов Beta, Rho и Y получены в гидротермальных условиях и охарактеризованы при помощи комплекса физико-химических методов исследования. Представлены результаты изучения адсорбции и десорбции модельных лекарственных препаратов (тиамина гидрохлорида, 5-фторурацила) из пористых алюмосиликатных матриц разного химического состава в различных средах, моделирующих среды организма; адсорбции маркеров эндогенной интоксикации (например, метиленового голубого); способности алюмосиликатов к биodeградации в средах организма, а также результаты исследования биологической активности, в частности цитотоксичности и гемолитической активности, синтетических алюмосиликатов. Выявлены большие перспективы применения синтетических алюмосиликатов для получения нетоксичных высокоэффективных сорбентов медицинского назначения и носителей лекарственных препаратов.

Ключевые слова: монтмориллонит, каолинит, цеолиты, адсорбция, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044457X24030154 EDN: YDKTNL

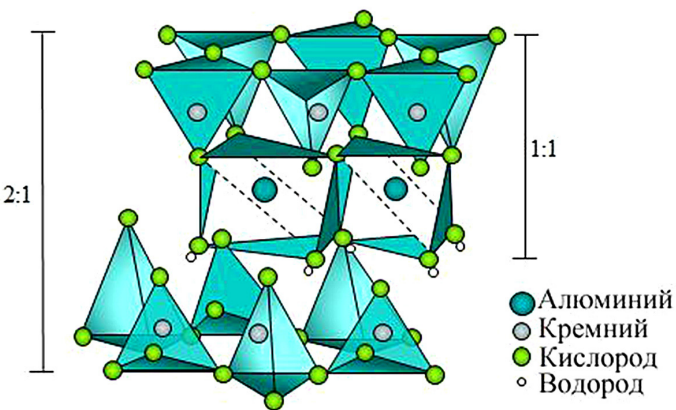
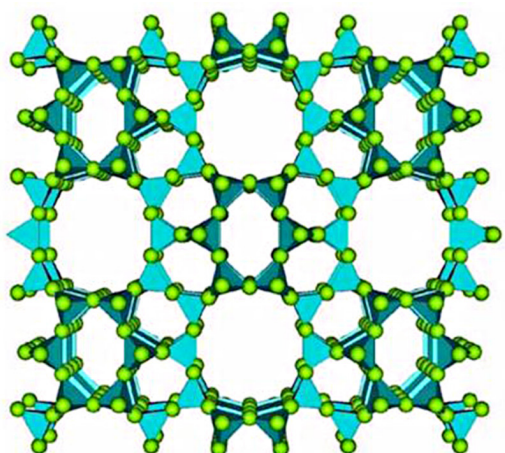
ВВЕДЕНИЕ

К алюмосиликатам относят природные и синтетические силикаты, комплексные анионы которых содержат кремний и алюминий [1, 2]. К гидроалюмосиликатам относят прежде всего цеолиты и глинистые минералы (монтмориллонит (МТ), галлуазит, каолинит, тальк, хризотил и др.) [3]. Такие соединения характеризуются значительным содержанием структурной и физически связанной воды, а также имеют на поверхности брэнстедовские и льюисовские кислотные центры, которые обуславливают эффективное применение ряда алюмосиликатов, например цеолитов и монтмориллонитов, в катализе [4–8]. Основной строительной единицей всех алюмосиликатов являются кремнекислородные тетраэдры, которые могут сочленяться друг с другом разными способами, образуя сложные комплексные анионные радикалы и формируя большое разнообразие кристаллических структур (табл. 1). Благодаря особенностям кристаллической структуры [9, 10] гидроалюмосиликаты характеризуются высокими ионообменными и молекулярно-ситовыми свой-

ствами, способностью к влагопоглощению и высокой сорбционной емкостью [11–14]. Это привело к тому, что природные пористые алюмосиликаты давно и широко применяются в различных областях промышленности для осушения газов, очистки промышленных и сточных вод, в качестве кормовых добавок в сельском хозяйстве, в косметологии, парфюмерии и т.д.

Слоистые и каркасные алюмосиликаты обладают целым рядом характеристик, позволяющих говорить о перспективах их применения в медицине. Помимо значительной сорбционной емкости в отношении веществ с различной молекулярной массой и ионгенностью они способны адсорбировать экссудат, бактерии, экзотоксины, микроорганизмы, фибриноген, продукты распада тканей, а также обладают высокой сорбционной способностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [15–17]. Установлено, что природные минерал-сметитовые комплексы имеют явно выраженные биологически активные свойства, в том числе способны активизировать регенерацию поврежденных тканей

Таблица 1. Схемы кристаллических структур слоистых силикатов (со структурами 2 : 1 и 1 : 1) и каркасных алюмосиликатов [62] и их основные особенности, определяющие их использование в медицине

Слоистые силикаты		Каркасные силикаты
		
Монтмориллонит (2 : 1)	Галлуазит/каолинит (1 : 1)	Цеолиты
— способность к увеличению межслоевого расстояния в широких пределах (от 0.96 нм вплоть до полной эксфолиации слоев)	— способность формировать частицы различной морфологии: нанотрубчатые, пластинчатые, сферические и др.	— регулярная пористая кристаллическая структура — наличие наноразмерных полостей и каналов ($d < 1$ нм) — проявление молекулярно-ситовых свойств

[18]. Кроме того, за счет особенностей кристаллической структуры и свойств поверхности такие алюмосиликаты могут эффективно адсорбировать и осуществлять пролонгированный выход лекарственного вещества из своей пористой матрицы в течение определенного промежутка времени [19–21], а также выступать в качестве матриц-носителей биологически активных компонентов [20, 22–23]. Анализ литературы, посвященной исследованию свойств пористых алюмосиликатов, позволил определить основные существующие и перспективные направления применения пористых алюмосиликатов в медицине и представить их в табл. 2.

Несмотря на очевидные перспективы использования пористых алюмосиликатов в медицине, их внедрение в клиническую практику в настоящее время очень ограничено. Пока единственным применимым в медицине полезным свойством пористых гидроалюмосиликатов (цеолитов и смектитов) является их способность к детоксикации внутренних сред организма [24, 25]. Это связано прежде всего с наличием цитотоксичности у природных минералов, обусловленной разнообразием примесных фаз. Так, например, в минеральной фазе цеолитов в породах встречаются смектиты, халцедон, биотит, хлорит, калиевые полевые шпаты. Кроме того, ограничивает использование природных минералов разнообразие их составов, структурных и пористо-текстурных характеристик, морфологий и размеров

частиц, зависящих от месторождения и глубины забора проб, а также невозможность контролировать данные параметры.

Направленный синтез позволяет решить проблему непостоянства химического и фазового состава природных алюмосиликатов, являющуюся основной причиной появления токсичности. В гидротермальных условиях могут быть получены соединения с заданными характеристиками (химическим составом, размером и морфологией частиц, свойствами поверхности), что позволяет проводить фундаментальные исследования влияния характеристик алюмосиликатов на их биологическую активность, токсичность и сорбционную способность.

В Институте химии силикатов им. И.В. Гребенщикова на протяжении многих лет развивалась научная школа, целью которой было изучение гидротермального синтеза и исследование гидроалюмосиликатов, цеолитов и пористых сорбентов. В последние десятилетия сотрудники ИХС РАН значительно расширили свои исследования в направлении изучения механизмов кристаллизации, влияния условий гидротермального синтеза на ход кристаллизации и морфологию слоистых и каркасных алюмосиликатов различных структурных типов. В результате были определены оптимальные условия синтеза и разработаны технологии получения целой линейки пористых алюмосиликатов с заданными

Таблица 2. Направления и перспективы применения пористых алюмосиликатов в медицине на основании анализа литературы и результатов работ сотрудников ИХС РАН

№	Направления применения в медицине	Используемые (изучаемые) природные минералы в данном направлении	Недостатки использования природных минералов	Перспективные синтетические алюмосиликаты для данного направления	Потенциал развития работ с синтетическими алюмосиликатами
1	Энтеросорбция	Диоктаэдрический смектит (препарат “Смекта”, Франция) [24] Цеолиты NaX, NaY [25]	Необходимость обогащения и очистки, проблемы импортозамещения Невозможность контроля характеристик	Монтмориллониты [19, 26–28] Монтмориллониты [29, 30] Цеолиты [30, 31]	Разработка эффективных энтеросорбентов с высокой сорбционной емкостью в отношении экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ (тяжелые металлы, токсины, бактерии, белки, патогены и др.)
2	Гемосорбция	Не используются	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик		Разработка нетоксичных эффективных селективных гемосорбентов с высокой сорбционной емкостью в отношении токсичных, балластных и патогенных компонентов крови
3	Системы доставки ЛВ с пролонгированным выходом	Монтмориллонит [32, 33] Нанотрубки таллуазита [34, 35] (на стадии исследований)	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик	Монтмориллониты различного химического состава [21, 29, 38] Алюмосиликаты подгруппы каолинита с наногубчатой морфологией [36, 37] Цеолит Beta [38]	Разработка систем доставки лекарств с pH-контролируемым выходом ЛВ в средах желудка и кишечника
4	Системы адресной доставки ЛВ	Цеолиты, модифицированные наночастицами магнетита (на стадии исследований) [39, 40]	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик Снижение сорбционной емкости цеолита после модификации	Цеолиты [41–43] Каолиниты со сферической морфологией частиц [30, 37]	Разработка нетоксичных магнитовосприимчивых наноразмерных композиций на основе цеолитов и наночастиц магнетита с высокой сорбционной емкостью в отношении ЛВ
5	Сорбенты для раневой хирургии	Цеолиты (клинотиллолит), опытные разработки [14, 44] Смектиты (цеолито-смектитовые смеси) [14, 45]	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик	Цеолиты (Beta, Y) [31, 46] Монтмориллониты [27–29]	Разработка нетоксичных сорбентов медицинского назначения с высокой сорбционной емкостью в отношении токсичных, балластных и патогенных компонентов
6	Компоненты раневых и ожоговых покрытий	Цеолиты (раневое покрытие “Литопласт”) [47, 48]	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик	Монтмориллониты [27–29] Алюмосиликатные наногубки [36, 37]	Разработка эффективных раневых и ожоговых покрытий с высоким влапоглощением и высокой сорбционной емкостью в отношении маркеров эндотенной интоксикации
7	Сорбенты с антимикробной активностью	Цеолиты (Арголит, патент [49, 50]) Монтмориллонит-содержащие глины [51, 52] Нанотрубки таллуазита [53]	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик Низкая сорбционная емкость	Монтмориллониты [54, 55] Цеолит Beta [23, 56]	Разработка сорбционно-активных материалов, обладающих комплексным влиянием на течение раневых инфекций
8	Сорбенты с противомикробной активностью для терапии сопровождения	Цеолиты (на стадии исследований) [57, 58]	Цитотоксичность и гемолитическая активность Невозможность контроля характеристик	Цеолиты, модифицированные наночастицами серебра [23]	Разработка сорбентов с противомикробной активностью для снижения побочных эффектов химиотерапевтического лечения

характеристиками. Так, был разработан метод гидротермального синтеза алюмомагниевого монтмориллонита состава $\text{Na}_{2x}(\text{Al}_{2(1-x)}\text{Mg}_{2x})\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Впервые показано, что в гидротермальных условиях можно проводить направленный синтез слоистых силикатов со структурой монтмориллонита с заданными характеристиками, такими как химический состав, размер частиц, свойства поверхности, катионообменная емкость, микроструктурные и пористо-текстурные характеристики. Установлено влияние условий гидротермального синтеза на ход кристаллизации и морфологию слоистых силикатов со структурой галлуазита ($\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) и каолинита ($\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$), а также исследованы условия взаимной трансформации слоистых наноструктур с различной морфологией [36, 37]. Определены оптимальные условия синтеза алюмосиликатов подгруппы каолинита с заданной морфологией частиц: пластинчатой, сферической, губчатой и трубчатой. Впервые показана возможность синтеза наногубчатых алюмосиликатов [37]. Определены либо оптимизированы условия синтеза цеолитов различных структурных типов с заданным размером частиц и различной пористостью [46, 60, 61].

Проведены обширные исследования по изучению возможности использования синтетических алюмосиликатов для решения задач медицины [19, 23, 26–31, 36–38, 41–43, 54–56] (табл. 2). В статье представлены наиболее интересные и важные результаты, связанные с изучением особенностей адсорбции и десорбции модельных лекарственных препаратов из пористых алюмосиликатных матриц различного химического состава в средах, моделирующих биологические жидкости организма, адсорбции маркера интоксикации метиленового голубого (МГ), способности алюмосиликатов к биодеградации в средах организма, а также с изучением биологической активности, в частности цитотоксичности в отношении эндотелиальных клеток человека Ea.hy926 и гемолитической активности¹.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Алюмосиликаты со структурой монтмориллонита и каолинита синтезировали путем гидротермальной обработки высушенных гелей соответствующего состава. Химический состав и условия синтеза образцов приведены в табл. 3. Исходные гели готовили с использованием тетраэтоксисилана (ТЕОС) $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4\text{Si}$ (о. с. ч., АО “Экос-1”), $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (х. ч., Нева Реактив), $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (х. ч., Нева

Реактив), HNO_3 (х. ч., 65 мас. %, Нева Реактив), NH_4OH (о. с. ч., Сигма Тек) и этилового спирта по методикам [26, 63]. Нитраты алюминия, магния и натрия в необходимых количествах растворяли в воде с добавлением этилового спирта, в полученную смесь вливали ТЕОС и проводили осаждение раствором NH_4OH до величины $\text{pH} > 8$. Полученный гель сушили при температуре 100°C в течение 24 ч, затем прокаливали при 550°C в течение 4 ч с целью разложения нитратов, удаления воды, органических соединений и образования геля на основе соответствующих оксидов. Высушенные гели подвергали гидротермальной обработке в автоклавах в различных условиях (табл. 3).

Синтезированы цеолиты трех структурных типов: Beta, Y и Rho, значительно различающиеся по соотношению Si/Al (13, 1.9 и 3.7 соответственно) и пористости (диаметр внутренних полостей и каналов меняется в диапазоне от 0.36 до 0.75 нм). В основе синтеза цеолитов лежит метод гидротермальной кристаллизации щелочных алюмокремнегелей в присутствии катионов органических оснований. Синтез цеолитов проводили путем гидротермальной обработки гелей соответствующего состава с использованием следующих органических структурообразующих агентов: тетраэтиламмония гидроксида для цеолита Beta и краун-эфира 18-С-6 для цеолита Rho [64]. Цеолит Y синтезировали без применения структурообразующих агентов по методике, описанной в работе [65]. В качестве исходных реагентов для синтеза цеолитов использовали реактивы фирмы Sigma Aldrich высокой степени чистоты: тетраэтиламмония гидроксид $((\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NOH})$, 35%-ный водный раствор), краун-эфир (18-С-6, Acros), гидроксид цезия (CsOH , 50 мас. %-ный водный раствор), алюминат натрия (Al_2O_3 50–51 мас. %, Na_2O 40–45 мас. %, Fe_2O_3 0.05 мас. %), гидроксид натрия (50%-ный водный раствор), силикатный золь (SiO_2 40 %, LUDOX HS-40), жидкое стекло (SiO_2 30.8 мас. %, Na_2O 11.3 мас. %, АО “ЛенРеактив”), натрий хлористый NaCl (ч., Нева Реактив), калий хлористый KCl (х. ч., Нева Реактив). Условия гидротермальной обработки представлены в табл. 3.

Продукты кристаллизации промывали дистиллированной водой и сушили при 100°C в течение 24 ч. Исходные цеолиты предварительно прокаливали в течение 4 ч при температуре 300–550°C с целью удаления сорбированной воды и остатков органических молекул (краун-эфира, тетраэтиламмония), а затем проводили процедуру декатионирования.

¹ Гемоллиз — это процесс разрушения эритроцитов с выходом гемоглобина в плазму крови.

Таблица 3. Условия гидротермального синтеза и основные характеристики образцов

Название образцов	Обозначения образцов	Химическая формула (по синтезу)	Условия синтеза				Морфология	Удельная поверхность, м ² /г
			t, °C	P, атм	τ, сут	pH среды		
Монтмориллониты	MT	Na _{2x} (Al _{2(1-x)} Mg _{2x})Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂ · nH ₂ O	250–400	700	3–12	7	Слоистые и губчатые структуры	от 170 до 460 (в зависимости от состава и условий синтеза)
Алюмосиликаты со структурой каолинита (каолинит и галлуазит)	Kaol-пластины	Al ₂ Si ₂ O ₅ (OH) ₄ · nH ₂ O	350	700	4		Пластины	10–20
	Kaol-сферы		220	200	3	7	Сферы	200–250
	Kaol-губки		220	200	3	12	Губки	400–500
	Gal-трубки		350	700	2	2.5 7	Трубки*	40–50
Цеолиты	Beta	Na ₇ [Al ₇ Si ₅₇ O ₁₂₈]	140	0.1–	2	13–14	Сферы	800–850
	Rho	(Na,Cs) ₁₂ (H ₂ O) ₄₄ [Al ₁₂ Si ₃₆ O ₉₆]	120	0.2	8	13–14	Сферы	900–950
	Y	Na ₅₈ (H ₂ O) ₂₄₀ [Al ₅₈ Si ₁₃₄ O ₃₈₄]	75		1	13–14	Сферы	550–600

* В ряде случаев в исследованиях использовали природные галлуазитовые нанотрубки (Sigma Aldrich).

Полученные образцы комплексно исследовали с помощью физико-химических методов анализа. Рентгенофазовый анализ синтезированных образцов проводили на дифрактометрах D8-Advance (Bruker) и SmartLab (Rigaku Corporation) с CuK_α-излучением. Содержание кремния определяли гравиметрическим методом в виде хинолята кремнемолибденовой кислоты с точностью ±0.08 отн. % [66], содержание алюминия — методом комплексонометрического титрования при pH 5 с точностью ±1 отн. % [67], содержание натрия, калия и цезия в исследуемых образцах — методом атомно-абсорбционной спектроскопии (Thermo Scientific iCE 3000, США). Текстуальные параметры материалов определяли методом низкотемпературной адсорбции–десорбции азота на анализаторе NOVA 1200e (Quantachrome Instruments, Бойнтон-Бич, США). Удельную поверхность образца рассчитывали методом БЭТ с использованием программы NOVWin (США). Морфологию образцов исследовали методом сканирующей электронной микроскопии на приборе Carl Zeiss Merlin (Oberkochen, Германия) с автоэмиссионным катодом. Электрокинетический (дзета) потенциал образцов рассчитывали по уравнению Хюккеля с помощью анализатора размера частиц и ζ-потенциала NaniBrook 90 PlusZeta (Brookehaven Instruments Corporation, США). Определение катионообменной емкости (КОЕ) образцов проводили по обменной реакции с ионами гексаамминкобальта [Co(NH₃)₆]³⁺. Концентрацию модельных препаратов (МГ, тиамин гидрохлорид, 5-фторурацил (5-ФУ), белки) определяли с использованием УФ-спектрофотометра LEKISS2109UV.

Магнитный наноккомпозит Beta-Fe₃O₄ исследовали на способность к биodeградации в среде синтетической биологической жидкости (СБЖ), имитирующей условия среды организма [68]. Эксперимент проводили в термостате при температуре 37°C в течение четырех недель. Фазовый состав образца оценивали с помощью рентгенофазового анализа.

Исследования гемолитической активности в отношении клеток крови и цитотоксичности в отношении эндотелиальных клеток человека Ea.hy926 были выполнены в лаборатории альтернативных антимикробных биопрепаратов научно-образовательного центра “Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека” научного центра мирового уровня “Центр персонализированной медицины” ФГБНУ “ИЭМ” с использованием стандартизированных методик [37]. Для определения способности исследуемых образцов повреждать мембраны эукариотических клеток использовали гемолитический тест [29, 30]. Диапазон исследуемых концентраций составлял от 0.3 до 10 мг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния условий синтеза на ход кристаллизации алюмосиликатов, а также возможности их трансформации в гидротермальных условиях позволило синтезировать ряд образцов различных структурных типов и с разной морфологией частиц (рис. 1).

В условиях направленного гидротермального синтеза были получены слоистые силикаты со структурой монтмориллонита систематически меняюще-

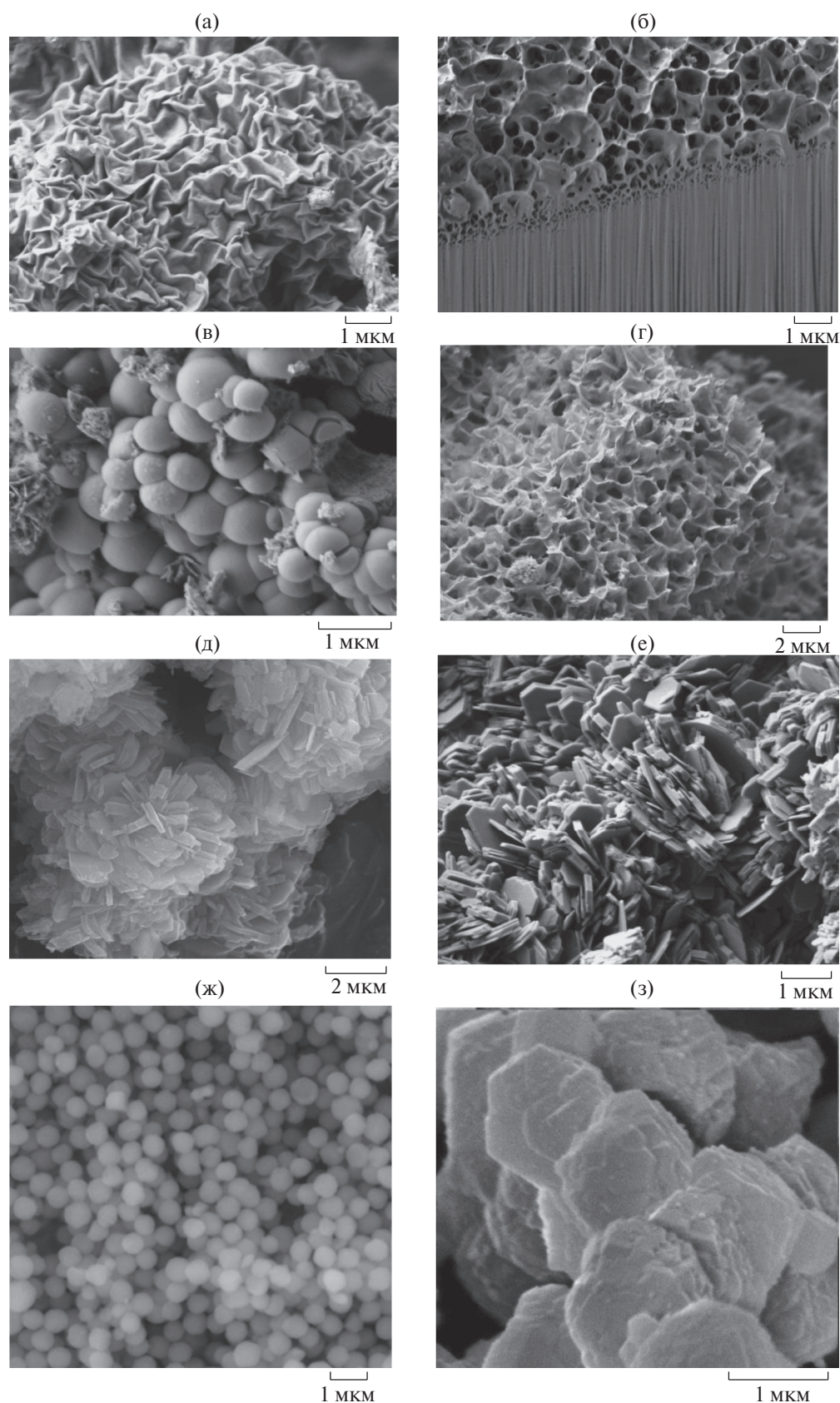


Рис. 1. Электронные микрофотографии образцов синтезированных алюмосиликатов: а, б – монтмориллониты, полученные в различных условиях; в, г, д, е – алюмосиликаты подгруппы каолинита со сферической, губчатой, трубчатой и пластинчатой морфологией соответственно; ж, з – цеолиты Beta и Rho.

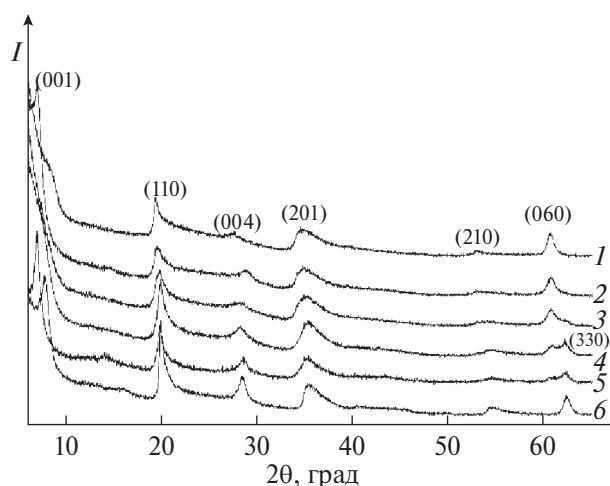


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы образцов МТ, синтезированных в гидротермальных условиях в течение 3 ч при 350°C и 70 МПа: 1 – МТ-Al0.2, 2 – МТ-Al0.5, 3 – МТ-Al0.6, 4 – МТ-Al0.8, 5 – МТ-Al1.0, 6 – МТ-Al1.8 (обозначения образцов представлены в табл. S1).

гося состава с различной степенью изоморфного замещения атомов магния в октаэдрических слоях на алюминий (рис. 2), о чем свидетельствует положение характерных пиков отражений hkl . По мере увеличения содержания оксида алюминия в образцах (от МТ-Al0.2 к МТ-Al1.8) отмечается переход диоктаэдрической структуры образцов в триоктаэдрическую¹, сопровождаемый постепенным исчезновением полосы отражения при $2\theta = 60.6^\circ$ и ее появлением при $2\theta = 62.3^\circ$. Как показали исследования, контролируемое изменение химического состава и структуры монтмориллонита позволяет регулировать распределение активных центров на поверхности монтмориллонитов, ζ -потенциала поверхности, а также приводит к различиям в катионообменной емкости образцов (рис. 3), величине удельной поверхности, сорбционной емкости и влагопоглощению образцов [20, 26, 27, 59].

Проведены исследования сорбционной емкости образцов монтмориллонита и цеолитов в отношении катионов тяжелых металлов (свинца и меди), маркеров эндогенной интоксикации (на примере МГ [25]), модельных (тиамин гидрохлорид) и реальных лекарственных противоопухолевых препаратов (5-ФУ), а также молекул белковой природы различного молекулярного веса и ионогенности (окситоцин, альбумин, иммуноглобулин), имитирующих патологические белковые соединения [20, 26–30,

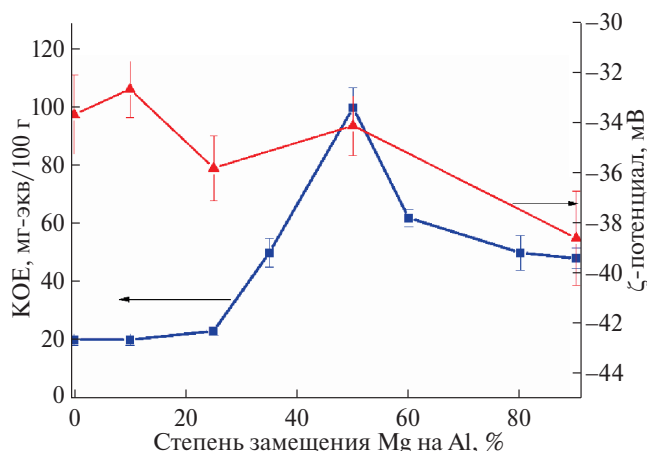


Рис. 3. Зависимость величины катионообменной емкости (■) и ζ -потенциала (▲) образцов МТ от степени замещения магния на алюминий в октаэдрических слоях.

38, 59]. На основании проведенных исследований установлено, что синтетические монтмориллониты являются более эффективными сорбентами по сравнению с природными бентонитами и другими известными сорбентами (активированный уголь).

С целью изучения возможности применения синтетических слоистых силикатов со структурой монтмориллонитов в качестве носителей лекарственных препаратов выполнены исследования десорбции модельного лекарственного препарата тиамин гидрохлорида (витамина В1) из алюмосиликатных матриц, предварительно им насыщенных. Динамику высвобождения (витамина В1) изучали *in vitro* в водных средах с различными значениями pH среды в статических условиях. Исследования высвобождения витамина В1 из матриц МТ проводили в средах, моделирующих среды желудка (pH 1.2) (рис. 4) и кишечника (pH 7.4) (рис. 5). Как показали результаты исследований высвобождения витамина В1 из матриц МТ, характер десорбции определяется составом МТ и pH среды.

Характер профиля десорбции тиамин гидрохлорида из исследуемых образцов показывает, что все образцы позволяют осуществлять пролонгированный выход лекарственных веществ. Время достижения равновесия составляет в среднем 350–400 мин, что позволяет говорить о возможности разработки эффективных систем для пролонгированного выхода. При этом в зависимости от поставленной задачи, которую необходимо решить с помощью системы доставки лекарственного вещества (ЛВ), например, осуществить пролонгированный выход в желудке или при использовании лекарства, разлагающегося в кислой среде, обеспечить минимальный выход в кислой среде и последующий пролонгированный выход в

¹ Монтмориллониты (сметиты) могут быть диоктаэдрическими, если две трети позиций в октаэдрических слоях заняты трехвалентными катионами, и триоктаэдрическими, если все позиции заняты двухвалентными катионами.

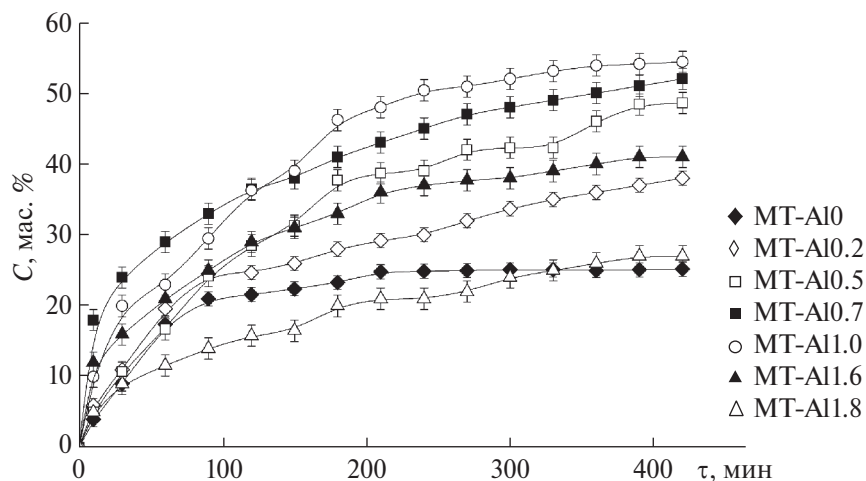


Рис. 4. Профиль десорбции тиамин гидрохлорида из MT различных составов в модельной среде желудка (pH 1.2).

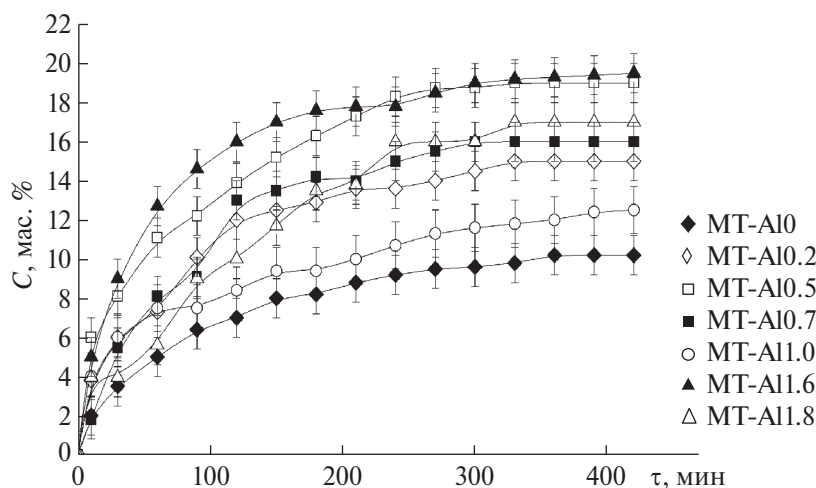


Рис. 5. Профиль десорбции тиамин гидрохлорида из MT различных составов в модельной среде кишечника (pH 7.4).

кишечнике, можно подобрать оптимальный состав носителя. Так, монтмориллониты состава A10.7 и A11.0 являются оптимальными носителями ЛВ, обеспечивающими контролируемый пролонгированный выход в кислой среде, для разработки систем пролонгированного выхода ЛВ в среде кишечника оптимальными являются составы A11.8 и A11.6.

Важнейшей проблемой, возникающей при химиотерапевтическом лечении больных онкологическими заболеваниями, являются значительные побочные эффекты, оказываемые на организм противоопухолевыми препаратами. Поэтому огромное значение приобретает адресная доставка лекарственных препаратов непосредственно к больному органу. Проведены исследования по подбору алюмосиликатных матриц для систем доставки противоопухолевых препаратов [38]. Установлено, что эффективность адсорбции противоопухолевого препарата 5-ФУ во многом определяется химиче-

ским составом исходной алюмосиликатной матрицы и ее морфологией. Наибольшая адсорбционная способность по 5-ФУ в любых условиях насыщения характерна для цеолита Beta, а наименьшая — для галлуазитовых нанотрубок. Синтетический цеолит со структурой Beta имеет трехмерные каналы, состоящие из 12-членной кольцевой системы пор, включающие прямые и синусоидальные каналы вдоль осей [100] и [001] с размерами 0.66×0.67 и 0.56×0.56 нм соответственно, однако максимальный диаметр молекулы, которая может диффундировать по каналам, составляет 0.59 нм, что сопоставимо с размерами молекулы противоопухолевого препарата 5-ФУ (0.49×0.53 нм). Поэтому цеолит Beta идеально подходит для использования в качестве носителя для противоопухолевого препарата 5-ФУ. С целью разработки магнитоуправляемой системы доставки ЛВ в гидротермальных условиях были синтезированы магнитные наноконкомпозиты на основе цеолита Beta и наночастиц магнетита. Разработанная

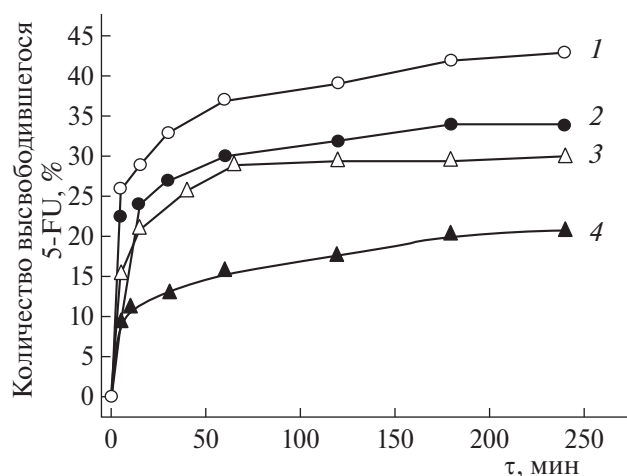


Рис. 6. Профили высвобождения 5-ФУ из цеолитных матриц: 1 – Beta- Fe_3O_4 при pH 5.2; 2 – Beta- Fe_3O_4 при pH 7.4; 3 – Beta при pH 5.2; 4 – Beta при pH 7.4

технология позволяет получать частицы типа ядро-оболочка – цеолиты с магнитным ядром, что приводит к отсутствию снижения сорбционной емкости цеолитов после модификации. Кинетические кривые высвобождения 5-ФУ из пористых матриц представлены на рис. 6. Эти результаты показывают, что высвобождение 5-ФУ из цеолитных матриц чувствительно к изменению pH среды, что свидетельствует о перспективах разработки систем доставки ЛВ с pH-контролируемым высвобождением активного компонента из цеолитной матрицы.

На рис. 7 представлены результаты исследования процесса биodeградации композита Beta- Fe_3O_4 в среде СБЖ. Проблема биodeградации имеет важное значение при разработке систем доставки лекарственных препаратов с парентеральным введением. Имеются данные о возможном накоплении ряда препаратов в различных органах (например, [62, 64]), поэтому способность материала-носителя ЛВ деградировать в среде организма с образованием нетоксичных компонентов определяет перспективы его применения. На дифрактограмме, представленной на рис. 7, можно наблюдать быстрое разрушение магнитного композита во времени. После первой недели наблюдается исчезновение характерного для цеолита Beta рефлекса при $2\theta = 7.7^\circ$. Ко второй неделе алюмокремниевый каркас начинает разрушаться с образованием нетоксичных оксидов кремния и алюминия, а также исчезает рефлекс при $2\theta = 43^\circ$, характерный для магнетита, что свидетельствует о разрушении магнетита под действием СБЖ. Наиболее ярко эффект наблюдается спустя 4 недели нахождения образца в СБЖ. Таким образом, алю-

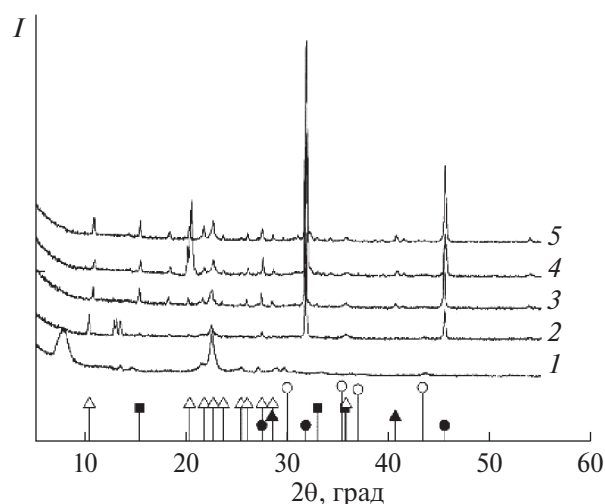


Рис. 7. Рентгеновские дифрактограммы образца Beta- Fe_3O_4 после обработки в синтетической биологической жидкости в течение: 1 – 0; 2 – 1; 3 – 2; 4 – 3; 5 – 4 недели. Штрих-диаграммы стандартов: о – наночастицы магнетита; Δ – SiO_2 ; $\blacksquare$ – Al_2O_3 ; $\bullet$ – NaCl ; $\blacktriangle$ – KCl .

мосиликатные носители имеют склонность к постепенной биodeградации в СБЖ [69].

Изменение условий синтеза позволяет регулировать такие параметры образцов, как размер частиц и их морфологию. Получены алюмосиликаты подгруппы каолинита со сферической, пластинчатой и трубчатой морфологией. Впервые получены образцы с наногубчатой морфологией. Исследования адсорбции катионного красителя МГ показали, что сорбционная способность алюмосиликатов в значительной степени определяется морфологией их частиц (рис. 8). Как следует из полученных данных, наибольшей сорбционной емкостью обладают частицы каолинита со сферической и губчатой морфологией частиц, что делает дальнейшее применение в медицине наиболее перспективным.

Исследования электрокинетического потенциала (ζ -потенциала) [70] поверхности показали, что синтезированные образцы изменяют заряд поверхности с отрицательного на положительный по мере уменьшения значений pH среды от 10 до 2 (рис. S1). При этом наиболее ярко данный эффект проявляется в случае алюмосиликатов с губчатой морфологией частиц (ζ -потенциал изменяется от -39.97 до 13.52 мВ). Представленные результаты свидетельствуют о высоком сорбционном потенциале синтетических образцов в отношении разноименно заряженных ионов в водных растворах, а также отражают перспективы использования частиц алюмосиликатов с губчатой морфологией в качестве матриц ле-

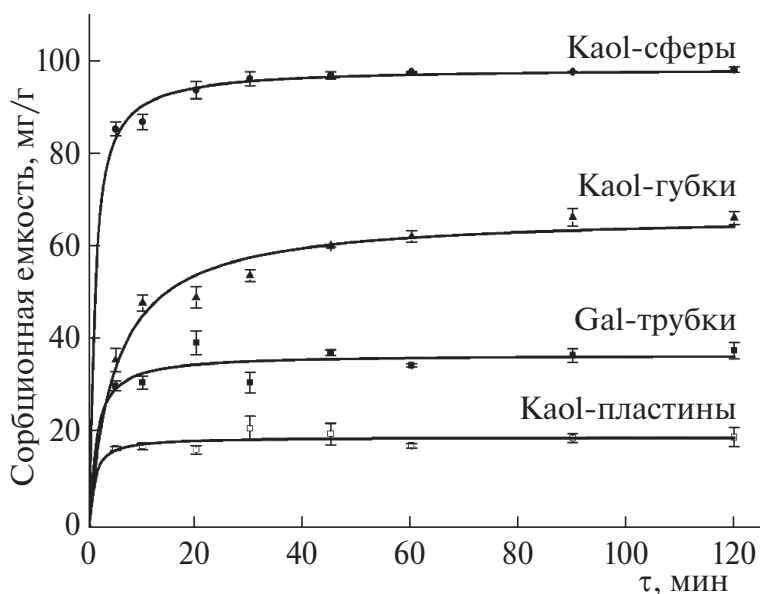


Рис. 8. Интегральные кинетические кривые сорбции МГ образцами алюмосиликатов с различной морфологией частиц: • — сферы, ▲ — наногубки, ■ — нанотрубки, □ — пластины.

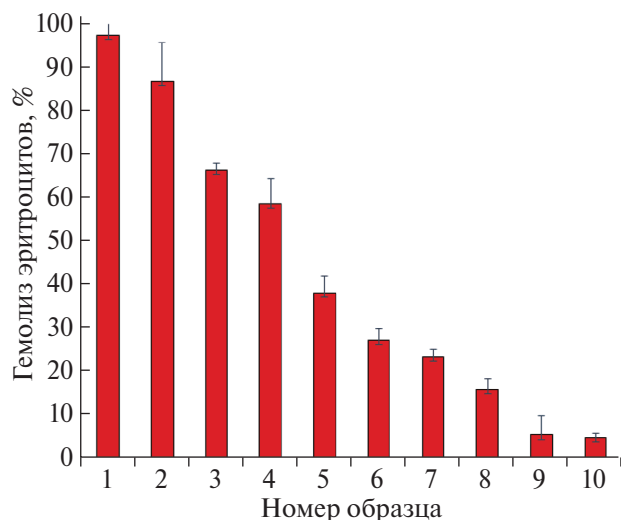


Рис. 9. Гемолитическая активность образцов алюмосиликатов. 1 — Gal-трубки, 2 — MT-Al1.0, 3 — Kaol-пластины, 4 — MT-Al0.2, 5 — Rho, 6 — Kaol-губки, 7 — Kaol-сферы, 8 — Beta, 9 — MT-Al0, 10 — Y.

карственных препаратов с рН-контролируемым выходом активного вещества.

Наличие токсичности (гемолитической активности или цитотоксичности) является важным фактором, ограничивающим использование в медицине целого ряда препаратов и материалов. Для всех синтезированных алюмосиликатов были проведены исследования гемолитической активности и цитотоксичности в отношении эндотелиальных клеток человека Ea.hy926.

На рис. 9 представлены результаты исследования гемолитической активности исследуемых образцов

с концентрацией 10 мг/мл. Из полученных данных можно сделать вывод о влиянии морфологии частиц, их пористо-текстурных характеристик и химического состава на наличие у них токсичности [29, 30, 36]. Отсутствует токсичность у цеолита Y, наибольшую токсичность имеют частицы с нанотрубчатой и пластинчатой морфологией, а также образцы, содержащие значительное количество оксида алюминия. Следует отметить, что при более низких концентрациях образцов гемолитическая активность может быть снижена до значений, позволяющих считать образцы нетоксичными (при значениях гемолитической активности <5%). Результаты исследования цитотоксичности образцов показали аналогичные тенденции по влиянию химического состава, структуры и морфологии образцов на наличие у них токсичности [29, 30].

На основании полученных результатов сделан вывод о перспективах дальнейшего развития работ по направленному синтезу алюмосиликатов для решения задач медицины, представленных в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что сорбционная способность и биологическая активность пористых алюмосиликатов в значительной мере определяются их химическим составом, свойствами поверхности и морфологией частиц. В условиях направленного гидротермального синтеза могут быть получены алюмосиликаты, имеющие высокую сорбционную емкость в отношении лекарственных препаратов, экзо- и эндогенных веществ, способность к пролонгиро-

ванному и/или pH-контролируемому высвобождению данных веществ в различных средах, а также к биодegradации в средах организма, обладающие магнитовосприимчивостью и не обладающие токсичностью. Полученные результаты свидетельствуют о значительных перспективах применения синтетических алюмосиликатов для решения задач медицины.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке государственного задания Института химии силикатов РАН (тема № 1023033000085-7-1.4.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Онлайн-версия содержит дополнительные материалы, доступные по адресу <https://doi.org/10.31857/S0044457X24030154>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физикохимия силикатов и оксидов: к 50-летию Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова / Отв. ред. Шульц М.М. СПб.: Наука, 1998. ISBN 5-02-024867-3.
2. Шульц М.М. // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 8. С. 45.
3. Лазаренко Е.К. Курс минералогии. М.: Высшая школа, 1963. С. 559.
4. Li Y., Yu J. // Nat. Rev. Mater. 2021. V. 6. P. 1156. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00347-3>
5. Zhang H., Samsudin I., Jaenicke S. et al. // Catal. Sci. Technol. 2022. V. 12. P. 6024. <https://doi.org/10.1039/D2CY01325H>
6. Kantevari S., Vuppalapati V.N., Nagarapu L. // Catal. Commun. 2007. V. 8. № 11. P. 1857. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.02.022>
7. Mitsudome T., Nose K., Mizugaki T. et al. // Tetrahedron Lett. 2008. V. 49. № 38. P. 5464. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.07.011>
8. Chankeshwara S.V., Chakraborti A.K. // J. Mol. Catal. A: Chem. 2006. V. 253. № 1–2. P. 198. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.03.042>
9. McCusker L.B., Baerlocher C. // Stud. Surf. Sci. Catal. 2001. V. 137. P. 37. [https://doi.org/10.1016/S0167-2991\(01\)80244-5](https://doi.org/10.1016/S0167-2991(01)80244-5)
10. Zhou C., Tong D., Yu W. // Micro and Nano Technologies, Nanomaterials from Clay Minerals / Eds. Wang A., Wang W. Elsevier, 2019. P. 335. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814533-3.00007-7>
11. Шапкин Н.П., Ермак И.М., Разов В.И. и др. // Журн. неорган. химии. 2014. Т. 59. № 6. С. 766. <https://doi.org/10.1016/10.7868/S0044457X14060191>
12. Гордиенко П.С., Шабалин И.А., Супонина А.П. и др. // Журн. неорган. химии. 2016. Т. 61. № 8. С. 993.
13. Воловичева Н.А., Королькова С.В., Везенцев А.И. // Научные ведомости. Серия: Естественные науки. 2016. Т. 25. № 246. С. 63.
14. Гордиенко П.С., Ярусова С.Б., Шабалин И.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 9. С. 1258. <https://doi.org/10.31857/S0044457X22090045>
15. Паничев А.М., Богомолов Н.И., Бгатов Н.П. и др. Цеолиты в хирургии. Владивосток: Изд-во ДВГТУ, 2004. 120 с.
16. Ghadiri M., Chrzanowski W., Rohanizadeh R. // RSC Adv. 2015. V. 5. № 37. P. 29467. <https://doi.org/10.1039/C4RA16945J>
17. Везенцев А.И., Трубицын М.А., Кормош Е.В. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2012. Т. 12. № 6. С. 998.
18. Паничев А.М., Гульков А.Н. Природные минералы и причинная медицина будущего. Владивосток: Изд-во ДВГТУ, 2001. 210 с.
19. Park J.H., Shin H.J., Kim M.H. et al. // J. Pharm. Invest. 2016. V. 46. № 4. P. 363. <https://doi.org/10.1007/s40005-016-0258-8>
20. Golubeva O.Yu., Pavlova S.V., Yakovlev A.V. // Appl. Clay Sci. 2015. V. 112–113. P. 10. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.04.013>
21. Joshi G.V., Patel H.A., Kevadiya B.D. et al. // Appl. Clay Sci. 2009. V. 45. № 4. P. 248. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2009.06.001>
22. Голубева О.Ю., Ульянова Н.Ю., Жаркова М.С. и др. // Физика и химия стекла. 2018. Т. 44. № 6. С. 57. <https://doi.org/10.7868/S0132665118060082>
23. Jana S., Kondakova A.V., Shevchenko S.N. et al. // Colloid Surf., B. 2017. V. 151. P. 249. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.12.017>
24. Галкина Г.А., Грибкова Е.И., Курашов М.М. и др. // Фармация. Организация и экономика. 2017. Т. 66. № 6. С. 38.
25. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Геращенко И.И. // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42. № 7. С. 30. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2008-42-7-30-33>
26. Голубева О.Ю., Ульянова Н.Ю., Костырева Т.Г. и др. // Физика и химия стекла. 2013. Т. 39. № 5. С. 753.
27. Голубева О.Ю., Масленникова Т.П., Ульянова Н.Ю. и др. // Физика и химия стекла. 2014. Т. 40. № 2. С. 343.
28. Голубева О.Ю., Павлова С.В. // Физика и химия стекла. 2016. Т. 42. № 2. С. 291.
29. Golubeva O.Yu., Alikina Yu.A., Brazovskaya E.Yu. et al. // J. Nanomater. 2023. V. 13. № 9. P. 1470. <https://doi.org/10.3390/nano13091470>
30. Golubeva O.Yu., Alikina Y.A., Brazovskaya E.Y. et al. // J. Chem. Eng. 2022. V. 6. № 5. P. 78. <https://doi.org/10.3390/chemengineering6050078>

31. *Ul'yanova N.Y., Brazovskaya E.Y., Golubeva O.Y. et al.* // *Pet. Chem.* 2023. <https://doi.org/10.1134/S096554412305002X>
32. *Sciascia L., Calabrese I., Cavallaro G. et al.* // *Minerals.* 2021. V. 11. № 12. P. 1315. <https://doi.org/10.3390/min11121315>
33. *Kryuchkova M., Batasheva S., Akhatova F. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 18. P. 9670. <https://doi.org/10.3390/ijms22189670>
34. *Santos A.C., Ferreira C., Veiga F. et al.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2018. V. 257. P. 58. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.05.007>
35. *Lisuzzo L., Cavallaro G., Milioto S. et al.* // *J. Nanostruct. Chem.* 2021. V. 11. № 4. P. 663. <https://doi.org/10.1007/s40097-021-00391-z>
36. *Golubeva O.Yu., Alikina Yu.A., Khatova T.V. et al.* // *Inorg. Chem.* 2021. V. 60. № 22. P. 17008. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c02122>
37. *Golubeva O.Y., Alikina Y.A., Brazovskaya E.Y.* // *Nanomaterials (Basel).* 2022. V. 12. № 15. P. 2559. <https://doi.org/10.3390/nano12152559>
38. *Golubeva O.Yu., Alikina Yu.A., Brazovskaya E.Yu. et al.* // *Appl. Clay Sci.* 2020. V. 184. P. 105401. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.105401>
39. *Hovhannisyan V., Siposova K., Musatov A. et al.* // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. P. 5528. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84927-x>
40. *Loiola A.R., Bessa R.A., Oliveira C.P. et al.* // *J. Magn. Magn. Mater.* 2022. V. 560. P. 169651. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2022.169651>
41. *Голубева О.Ю., Бразовская Е.Ю., Ульянова Н.Ю. и др.* // *Физика и химия стекла.* 2018. Т. 44. № 2. С. 138.
42. *Голубева О.Ю., Бразовская Е.Ю., Аликина Ю.А. и др.* // *Физика и химия стекла.* 2019. Т. 45. № 1. С. 74. <https://doi.org/10.1134/S0132665119010037>
43. *Brazovskaya E.Yu., Golubeva O.Yu.* // *Pet. Chem.* 2020. V. 60. № 8. P. 857. <https://doi.org/10.1134/S0965544120080046>
44. *Маркова М.Н., Гармаева Д.К., Баландина И.А.* // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 6. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28250> (дата обращения: 13.09.2023).
45. *Дрозд В.А., Мартыненко Е.Е., Митряшов К.В. и др.* // *Успехи современного естествознания.* 2013. № 8. С. 44.
46. *Ульянова Н.Ю., Куриленко Л.Н., Шамова О.В. и др.* // *Физика и химия стекла.* 2020. Т. 2. С. 174. <https://doi.org/10.31857/S0132665120020110>
47. *Бородин Ю.И., Бгатова Н.П., Паничев А.М. и др.* // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* 2007. № 4. Т. 56. С. 41.
48. *Бояринцев В.В., Самойлов А.С., Юдин А.Б. и др.* // *Инфекции в хирургии.* 2011. № 2. С. 43.
49. *Буханов В.Д., Шапошников А.А., Покровский М.В. и др.* // *МНИЖ.* 2013. № 10. Ч. 1. С. 86.
50. *Благитко Е.М., Благитко Е.М., Родионов П.П. и др.* *Пат. RU № 2245151.* 2004.
51. *Буханов В.Д., Везенцев А.И., Соколовский П.В. и др.* // *Научные ведомости Бел. ГУ. Серия: Естественные науки.* 2014. Т. 26. № 3. С. 98.
52. *Horue M., Cacicedo M.L., Fernandez M.A. et al.* // *Mater. Sci. Eng., C: Mater. Biol. Appl.* 2020. V. 116. P. 111152. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111152>
53. *Zhang Y., Chen Y., Zhang Y. et al.* // *J. Inorg. Biochem.* 2013. V. 118. P. 59. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.07.025>
54. *Golubeva O.Yu., Brazovskaya E.Yu., Shatova O.V.* // *Appl. Clay Sci.* 2018. V. 163. P. 56. <http://doi.org/10.1016/j.clay.2018.07.015>
55. *Голубева О.Ю., Яковлев А.В., Шамова О.В. и др.* // *Физика и химия стекла.* 2016. Т. 42. № 1. С. 123.
56. *Golubeva O.Yu., Ulyanova N.Yu., Vladimirova E.V. et al.* // *Langmuir.* 2021. V. 37. № 42. P. 12356. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c01899>
57. *Eisenwagen S., Pavelić K.* // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2020. V. 3. № 2. P. 029. <https://doi.org/10.26502/fapr0011>
58. *Zarkovic N., Zarkovic K., Kralj M. et al.* // *Anticancer Res.* 2003. V. 23. P. 1589.
59. *Golubeva O.Yu.* // *Microporous Mesoporous Mater.* 2016. V. 224. P. 271. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.12.057>
60. *Бразовская Е.Ю., Голубева О.Ю.* // *Физика и химия стекла.* 2017. Т. 43. № 4. С. 401. <https://doi.org/10.1134/S1087659617040046>
61. *Голубева О.Ю., Ульянова Н.Ю., Яковлев А.В.* // *Физика и химия стекла.* 2015. Т. 41. № 4. С. 552.
62. *Moshoeshe M., Nadiye-Tabbiruka M.S., Obuseng V.* // *Am. J. Med. Sci.* 2017. V. 7. № 5. P. 196. <https://doi.org/10.5923/j.materials.20170705.12>
63. *Аликина Ю.А., Калашникова Т.А., Голубева О.Ю.* // *Физика и химия стекла.* 2021. Т. 47. № 1. С. 56. <https://doi.org/10.31857/S0132665121010029>
64. *Голубева О.Ю., Ульянова Н.Ю.* // *Физика и химия стекла.* 2015. Т. 41. № 5. С. 726.
65. *Tang T., Zhang L., Dong H. et al.* // *RSC Adv.* 2017. V. 7. P. 7711. <https://doi.org/10.1039/C6RA27129D>
66. *Пирютко М.М., Бенедиктова Н.В., Корсак Л.Ф.* // *Стекло и керамика.* 1981. № 8. С. 3.
67. *Шварценбах Г., Флашка Г.* *Комплексонометрическое титрование.* М.-Л.: Химия, 1965. С. 360.
68. *Tas A.C., A Cuneys Tas.* // *J. Funct. Biomater.* 2000. V. 21. № 14. P. 1429. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00019-3)
69. *Brazovskaya E.Yu., Golubeva O.Yu.* // *Pet. Chem.* 2023. V. 63. P. 820. <https://doi.org/10.1134/S0965544123050055>
70. *Аликина Ю.А., Голубева О.Ю., Хамова Т.В.* // *Физика и химия стекла.* 2021. Т. 47. № 4. С. 1. <https://doi.org/10.31857/S0132665121040028>

DIRECTED HYDROTHERMAL SYNTHESIS OF ALUMINOSILICATES OF VARIOUS STRUCTURAL TYPES AND PROSPECTS FOR THEIR USE IN MEDICINE

O. Yu. Golubeva^{a,*}, Yu. A. Alikina^a, E. Yu. Brazovskaya^a, and N. Yu. Ul'yanov^a

^a*Institute of Silicate Chemistry of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia*

^{*}*e-mail: olga_isc@mail.ru*

The results of analysis and experimental studies of the possibilities of using synthetic aluminosilicates (montmorillonites, kaolinites, zeolites) in medicine, in particular in the field of entero- and hemosorption, in the development of targeted drug delivery systems with prolonged and pH-controlled release of the active substance in various environments, as well as components of wound dressings are presented. Montmorillonites, aluminosilicates of the kaolinite subgroup with different particle morphologies and zeolites of structural types Beta, Rho and Y were obtained under hydrothermal conditions and characterized by a complex of physicochemical research methods. The results of studying the adsorption and desorption of model drugs (thiamine hydrochloride, 5-fluorouracil) from porous aluminosilicate matrices of various chemical compositions in various media simulating body environments, adsorption of markers of endogenous intoxication (methylene blue), the ability of aluminosilicates to biodegrade in body environments, and also studies of biological activity, in particular cytotoxicity and hemolytic activity of synthetic aluminosilicates are presented. The results obtained show significant prospects for the use of synthetic aluminosilicates to obtain non-toxic, highly effective sorbents for medical use and drug carriers.

Keywords: montmorillonite, kaolinite, zeolites, adsorption, biological activity