

05;06.4

Получение наночастиц гадолиния в полимерной матрице импульсным механическим воздействием

© А.И. Александров¹, С.Б. Зезин², С.С. Абрамчук³¹ Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Россия² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия³ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

E-mail: alivaleksandr@mail.ru

Поступило в Редакцию 22 декабря 2023 г.

В окончательной редакции 29 января 2024 г.

Принято к публикации 31 января 2024 г.

Впервые при импульсном механическом воздействии (реологический взрыв разгрузки) получены суперпарамагнитные наночастицы элементного гадолиния размером от 2 до 12 nm. Синтез проведен в одну стадию в экологически чистом варианте („зеленая химия“) в полимерной матрице, допированной комплексом $Gd(QH)_3$ (QH — лиганд на основе 3,6-ди-трет-бутил фенола, экологически чистого антиоксиданта). Возникновение данных частиц подтверждено методами электронного парамагнитного резонанса, рентгенофазового анализа и просвечивающей электронной микроскопии.

Ключевые слова: гадолиний, наночастица, механическое воздействие, нейтрон-захватная терапия, фотон-захватная терапия, злокачественные новообразования.

DOI: 10.61011/PJTF.2024.10.57701.19850

Соединения гадолиния и бора активно применяются в нейтрон-захватной терапии (НЗТ) для лечения злокачественных новообразований [1,2]. У $Gd^{157}(n, \gamma)$ сечения захвата тепловых нейтронов $\sigma = 254\,000 \text{ barn}$, а у $B^{10}(n, \alpha) — \sigma = 3880 \text{ barn}$. Бор имеет более выигрышное вторичное α -излучение с более высокой линейной передачей энергии, чем γ -излучение у гадолиния [2]. Но соединения гадолиния активно применяются в магнитно-резонансной томографии (МРТ), где на пациента воздействует высокочастотное магнитное поле, в компьютерной томографии (КТ), где воздействует рентгеновское излучение, в фотон-захватной терапии (ФЗТ), где воздействует пучок быстрых электронов. Таким образом, препараты Gd можно использовать и для диагностики, и для лечения методами НЗТ, МРТ, КТ и ФЗТ [3–8]. Основные требования к таким препаратам таковы [4–9]: а) препарат должен эффективно доставляться и удаляться из опухоли и обеспечивать высокие контрастные свойства для эффективного наблюдения за терапевтическим процессом, т.е. быть ферромагнитным или суперпарамагнитным; б) не быть токсичным, т.е. должен быть покрыт защитной оболочкой; в) должен обладать размерами, обеспечивающими преодоление гематоэнцефалического барьера (физиологического барьера между кровеносным руслом и центральной нервной системой), для этого требуется наночастица с диаметром от 2 до 10 nm, локальная концентрация гадолиния в частице должна достигать до 30% от массы частицы, поскольку вследствие высокой локальной концентрации гадолиния его воздействие происходит точечно (радиус воздействия $\sim 100 \mu\text{m}$ вокруг частицы), что максимально сохраняет здоровые ткани организма. Подобные частицы можно

позиционировать с помощью магнитного поля, а также бесконтактно управлять их перемещением в органах и тканях за счет воздействия внешнего магнитного поля. К настоящему времени синтезировано огромное количество препаратов Gd на основе различных по химическому составу наночастиц. Удачно реализованы попытки получения нанокомпозитов, содержащих мелкие (10–15 nm) частицы Gd_2O_3 , $GdBO_3$, стабилизированные с помощью полисахаридов [9–11]; созданы водорастворимые магнитоактивные нанобиокомпозиты комплексов гадолиния [2]. Но образование подобных наноразмерных частиц является сложным многостадийным процессом. К настоящему времени проведено счетное число работ по прямому синтезу наночастиц элементного Gd. Получены наночастицы элементного Gd в парафине диаметром от 18 до 89 nm при испарении металла в потоке чистого гелия или с добавлением 0.5% кислорода [12], а также частицы от 20 до 40 nm при осаждении паров Gd на кварцевую подложку [13]. При совместном механическом измельчении гадолиния с хлоридом калия получены частицы элементного Gd размером 100–500 nm [13], а при измельчении с оксидом кремния и полистиролом — до 80–200 nm [14]. Прямое, одностадийное, синтеза наночастиц элементного Gd в полимерной матрице до настоящего времени не проводилось. Поэтому важно предложить оригинальный и „зеленый“ (экологически чистый) метод получения суперпарамагнитных наночастиц элементного гадолиния, стабилизированных полимерной матрицей. Это позволит улучшить их фармакологические и терапевтические свойства, обеспечив контроль за фармакокинетикой и биораспределением.

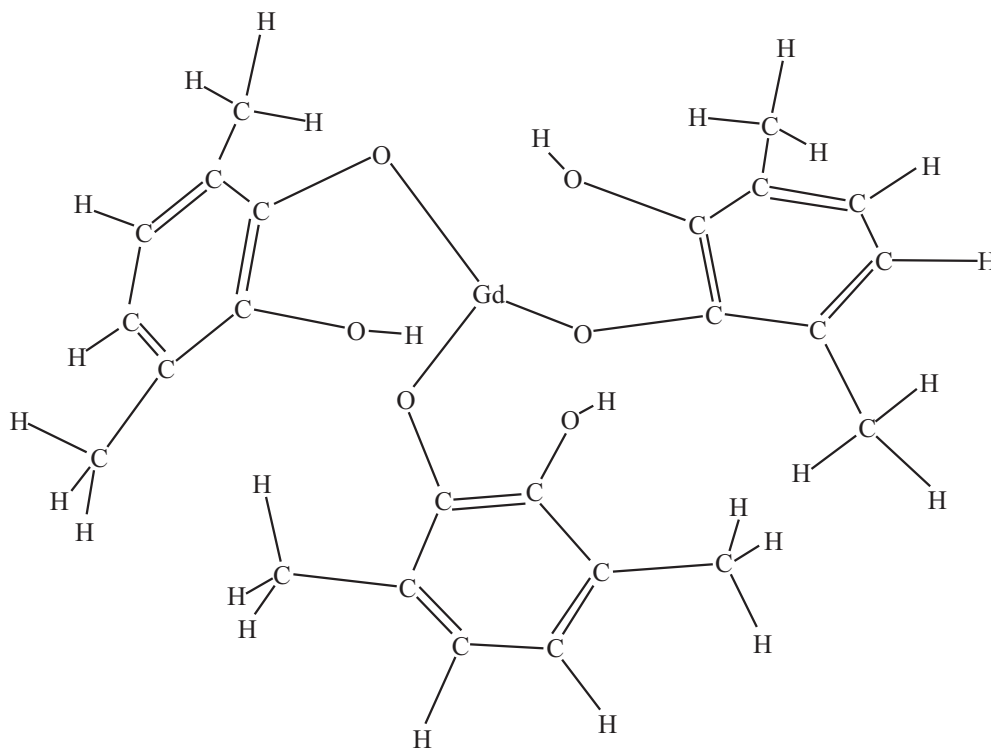


Рис. 1. Структура комплекса $Gd(QH)_3$.

В настоящей работе рассмотрен механохимический метод синтеза суперпарамагнитных наночастиц элементного Gd в полистирольной матрице из семихинонного комплекса $Gd(QH)_3$. Для синтеза данного комплекса использовали безводный хлорид гадолиния $GdCl_3$ и 3,6-ди-трет-бутил пирокатехин (Gadolinium (III) chloride anhydrous powder и 3,6-di-tert-butyl catechol от Aldrich). Синтез осуществляли по стандартной методике [15]: проводили твердофазное смешение стехиометрических навесок, смесь помещали в хлороформ и магнитной мешалкой перемешивали до полного исчезновения осадка, выпаривали, отмывали, сушили. Структура комплекса (рис. 1) рассчитана и оптимизирована по программе Gaussian 98, Revision A.5 [16], QH — антиоксидантный биологически безвредный 3,6-ди-трет-бутильный лиганд, который легко удаляется механовоздействием для получения ионов Gd, из которых формируется металлическая наночастица.

Для одностадийного получения наночастиц элементного Gd применялся следующий режим воздействия на образец (на рис. 2, а показана установка, на которой это осуществлялось). Сначала действует одноосная нагрузка (длится 3 с, скорость сдвигания 1.0 GPa/s), затем следует быстрый сброс давления (длится $\sim 5 \cdot 10^{-7}$ с) при заданном давлении 3 GPa, который приводит к реологическому взрыву разгрузки (сверхбыстрому разрушению). Без быстрого сброса давления образцы не испытывали реологического взрыва при одноосном сдвигании до 5 GPa. Установка позволяет регистрировать переменный ток $J(t)$, генерируемый протекающими физико-

химическими процессами. Соответственно на осциллографе фиксируется напряжение $U(t) = RJ(t)$ (сопротивление 50 Ω). Характерный сигнал $U(t)$ от композита PS (полистирол) + 10 mass% $Gd(QH)_3$, записанный на экране цифрового осциллографа, показан на рис. 2, б. На этом рисунке также приведен сигнал от реологического взрыва полимерной матрицы PS, который на порядок слабее импульса от композита. Указанная разница в интенсивности регистрируемых сигналов однозначно свидетельствует о том, что при введении элементоорганического комплекса гадолиния в полимерной матрице дополнительно протекают физико-химические процессы, связанные с введенным комплексом.

Образцы композита PS + 10 mass% $Gd(QH)_3$ после импульсного механического воздействия исследовались методом рентгенофазового анализа, был использован дифрактометр ДРОН-3М, трубка БСВ-29 (CuK_α -излучение), фильтр — Ni. Из спектра рентгеновской дифракции на отражение видно (рис. 3, а), что зафиксированы полосы с максимумами при углах рассеяния $2\theta = 26.92, 33.43, 49.31^\circ$. Из базы данных дифрактометра следует, что полосы при $2\theta = 28.02, 32.47, 46.58^\circ$ относятся к гранецентрированной кубической (ГЦК) решетке металлического Gd. Отсюда следует, что полученные наночастицы Gd имеют решетку, близкую к ГЦК. Расчет размеров кристаллитов d по формуле Шеррера $d = \lambda / \beta \cos \theta$ [17] (λ — длина волны рентгеновского излучения в \AA , β — значение полуширины наблюдаемой дифракционной полосы в радианах, $\cos \theta$ для $2\theta/2$) с

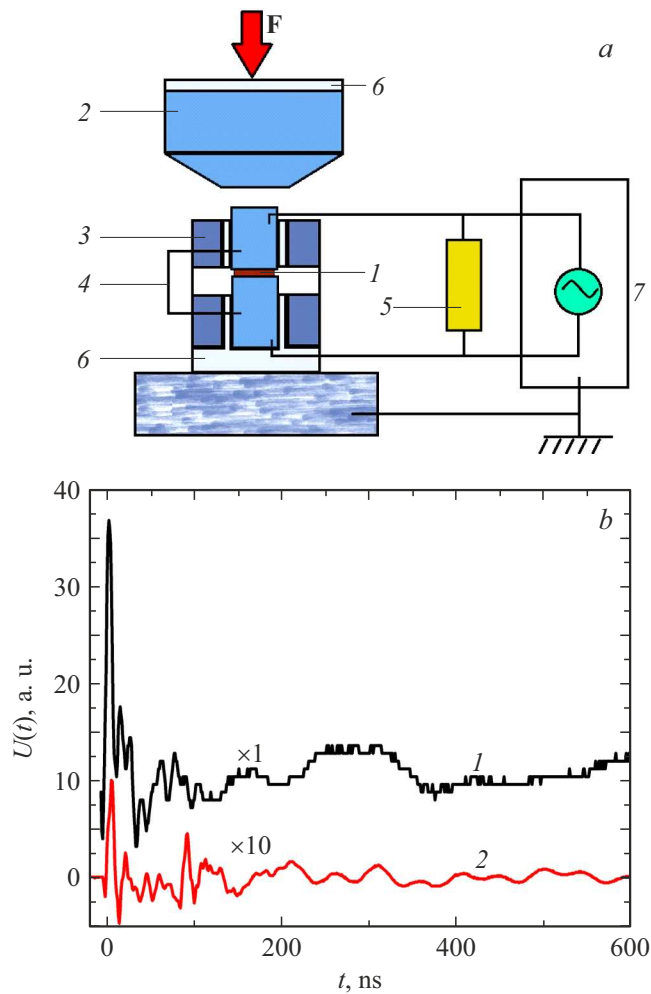


Рис. 2. *a* — схема ячейки высокого давления. 1 — образец, 2 — наковальня Бриджмена, 3 — стальная обойма, 4 — пуансоны, 5 — сопротивление нагрузки $R = 50 \Omega$, 6 — изоляция, 7 — цифровой осциллограф. *b* — временные развертки сигналов от композита PS+10 mass% Gd(QH)₃ (1) и от матричного полимера (PS) (2).

учетом того, что среднее значение

$$\beta = (\beta_1 + \beta_2 + \beta_3)/3 = 1.5 \pm 0.2^\circ, 1^\circ = 0.0175 \text{ rad},$$

а среднее значение

$$\cos \theta = (\cos \theta_1 + \cos \theta_2 + \cos \theta_3)/3 = 0.9 \pm 0.1,$$

показал, что возможный размер полученных частиц равен $5.5 \pm 0.7 \text{ nm}$. Исследования с помощью просвечивающего электронного микроскопа LEO 912 AB OMEGA при ускоряющем напряжении 100 kV подтвердили образование металлических наночастиц гадолиния с размерами от 2 до 12 nm (на рис. 3, *b* это светлые структуры). Анализ данных на микрофотографии (рис. 3, *b*) позволяет оценить (грубо) глубину химического превращения комплекса Gd(QH)₃ в наночастицы Gd при описанном выше механическом воздействии. Из рис. 3, *b* следует,

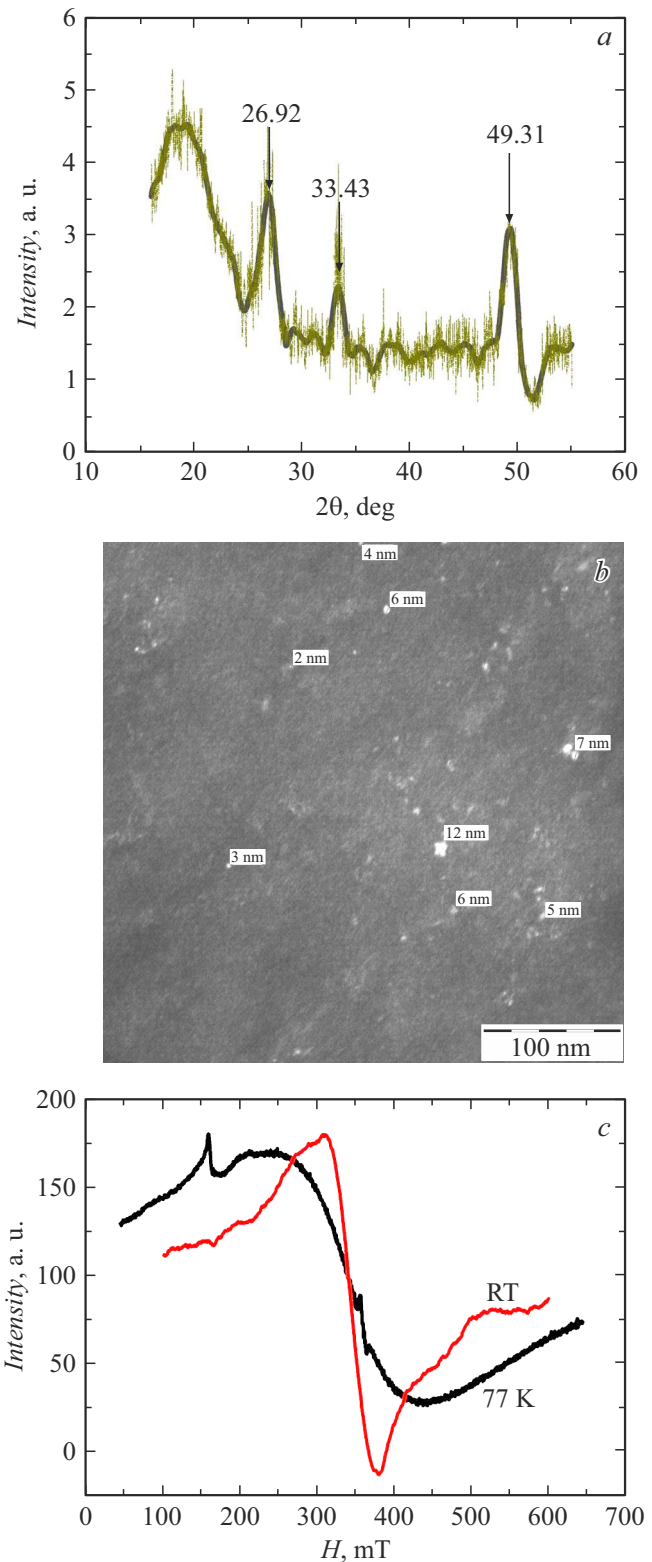


Рис. 3. Результаты исследования композита PS+10 mass% Gd(QH)₃ после механохимической обработки реологическим взрывом разгрузки при 3 GPa. *a* — спектр рентгеновской дифракции на отражение; *b* — микрофотография образца при комнатной температуре; *c* — спектры ЭПР, измеренные при 77 K и комнатной температуре (RT).

что в исследуемом объеме — квадрат со стороной 350 nm и толщиной 50 nm (берем 50 nm, так как алмазный нож срезает от исходного образца пленки для исследования толщиной 50 ± 10 nm) — находится $\sim 3 \cdot 10^4$ атомов Gd в виде наночастиц шарообразной формы разных размеров, поскольку объем наблюдаемых наночастиц ~ 5000 nm³, а из [17] следует, что объем атома Gd в ГЦК-решетке ~ 0.147 nm³. Таким образом, получаем, что в 1 cm³ образца после механовоздействия образуется $\sim 6 \cdot 10^{18}$ атомов Gd, формирующих ансамбль наночастиц. Исходные образцы содержали 10 mass% Gd(QH)₃ ($\sim 6 \cdot 10^{19}$ комплексов в 1 cm³), т.е. глубина химического превращения составляет около 10%.

Методом ЭПР установлено, что возникающие при реологическом взрыве наночастицы элементного гадолиния — суперпарамагнитные молекулярные образования. Действительно, спектры ЭПР для этих частиц (был использован ЭПР-спектрометр Bruker EMX, Германия) при повышении температуры от 77 K до RT (комнатная температура) сужаются от 210 до 70 mT (рис. 3, с). Это свойство суперпарамагнитных частиц хорошо известно и служит доказательством их отличия от парамагнитных частиц, для которых с повышением температуры спектры уширяются [18].

Таким образом, в работе впервые реализован одностадийный метод „зеленой химии“ получения суперпарамагнитных наночастиц элементного Gd с размером от 2 до 12 nm, которые можно применять в нейтрон- и фотонзахватной терапии злокачественных новообразований, используя биологическое нацеливание с помощью методов МРТ и КТ. Очевидно, что в дальнейшем необходимо разработать метод выделения наночастиц элементного Gd из полимерной матрицы, а также реализовать поиск более перспективных с точки зрения терапевтического применения полимерных оболочек.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (тема FFSM-2024-0002).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] V.N. Mitin, V.N. Kulakov, V.F. Khokhlov, I.N. Sheino, A.M. Arnopolskaya, N.G. Kozlovskaya, K.N. Zaitsev, A.A. Portnov, Appl. Radiat. Isot., **67** (7-8), S299 (2009). DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.03.067
- [2] S.J. McMahon, H. Paganetti, K.M. Prise, Nanoscale, **8** (1), 581 (2016). DOI: 10.1039/c5nr07089a
- [3] A. Deagostino, N. Protti, D. Alberti, P. Boggio, S. Bortolussi, S. Altieri, S. Crich, A. Saverio, S. Altieri, C. Geninatti, S. Geninatti, Future Med. Chem., **8** (8), 899 (2016). DOI: 10.4155/fmc-2016-0022
- [4] S.L. Ho, G. Choi, H. Yue, H. Kim, K. Jung, J.A. Park, M.H. Kim, Y.J. Lee, J.Y. Kim, X. Miao, M.Y. Ahmad, S. Marasini, A. Ghazanfari, S. Liu, K.-S. Chae, Y. Chang, G.H. Lee, RSC Adv., **10** (2), 865 (2020). DOI: 10.1039/C9RA08961F
- [5] D. Baziulyte-Paulaviciene, V. Karabanovas, M. Stasys, G. Jarockyte, V. Poderys, S. Sakirzanovas, R. Rotomskis, Beilstein J. Nanotechnol., **8**, 1815 (2017). DOI: 10.3762/bjnano.8.183
- [6] R. Deng, F. Qin, R. Chen, W. Huang, M. Hong, X. Liu, Nat. Nanotechnol., **10**, 237 (2015). DOI: 10.1038/nnano.2014.317
- [7] Y. Sun, W. Feng, P. Yang, C. Huang, F. Li, Chem. Soc. Rev., **44** (6), 1509 (2015). DOI: 10.1039/C4CS00175C
- [8] И.Н. Шейно, П.В. Ижевский, А.А. Липенгольц, В.Н. Кулаков, А.Р. Вагнер, Е.С. Сухих, В.А. Варлачев, Бюл. сибирской медицины, **16** (3), 192 (2017). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-192-209
- [9] Б.Г. Сухов, Т.В. Конькова, Ю.Ю. Титова, А.В. Иванов, патент RU 2778928 С1. Бюл. № 25 (29.08.2022).
- [10] Г.А. Кулабдуллаев, А.А. Ким, Г.А. Абдуллаева, Г.Т. Джураева, И.И. Садыков, Б.Х. Ярматов, М.И. Салимов, Р.Т. Кадырбеков, Н.Р. Кадырбеков, И.Р. Мавлянов, Изв. РАН. Сер. физ., **85** (12), 1807 (2021). DOI: 10.31857/S0367676521120188 [G.A. Kulabdullaev, A.A. Kim, G.A. Abdullaeva, G.T. Djuraeva, I.I. Sadikov, B.Kh. Yarmatov, M.I. Salimov, R.T. Kadirbekov, N.R. Kadirbekov, I.R. Mavlyanov, Bull. Russ. Acad. Sci. Phys., **85** (12), 1445 (2021). DOI: 10.3103/S1062873821120182].
- [11] J.A. Nelson, L.H. Bennett, M.J. Wagner, J. Am. Chem. Soc., **124** (12), 2979 (2002). DOI: 10.1021/ja0122703V
- [12] В.И. Петин, ЖФХ, **90** (7), 1032 (2016). [V.I. Petinov, Russ. J. Phys. Chem. A, **90** (7), 1413 (2016). DOI: 10.1134/S0036024416070232].
- [13] O. Starykov, K. Sakurai, Vacuum, **80** (1-3), 117 (2005). DOI: 10.1016/j.vacuum.2005.07.026
- [14] И.А. Александров, И.Ю. Метленкова, С.С. Абрамчук, С.П. Солодовников, А.А. Ходак, С.Б. Зезин, А.И. Александров, ЖТФ, **83** (3), 66 (2013). [I.A. Alexandrov, I.Yu. Metlenkova, S.S. Abramchuk, S.P. Solodovnikov, A.A. Khodak, S.B. Zezin, A.I. Aleksandrov, Tech. Phys., **58** (3), 375 (2013). DOI: 10.1134/S1063784213030031].
- [15] Г.В. Романенко, С.В. Фокин, Г.А. Лetyагин, А.С. Богомяков, В.И. Овчаренко, ЖСХ, **60** (7), 1139 (2019). DOI: 10.26902/JSC_id42975 [G.V. Romanenko, S.V. Fokin, G.A. Letyagin, A.S. Bogomyakov, V.I. Ovcharenko, J. Struct. Chem., **60** (7), 1091 (2019). DOI: 10.1134/S0022476619070102].
- [16] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, Jr., R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain (Collaboration), Gaussian 98, Revision A.5 (Gaussian Inc., Pittsburgh PA, 1998).
- [17] А.С. Илюшин, А.П. Орешко, Дифракционный структурный анализ (МГУ, ООО „Крепостнов“, М., 2013), с. 502.
- [18] R.R. Rakhimov, E.M. Jacson, J.S. Hwang, A.I. Prokof'ev, I.A. Alexandrov, A.Yu. Karmilov, A.I. Aleksandrov, J. Appl. Phys., **95** (11), 7133 (2004). DOI: 10.1063/1.1668613