

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра материаловедения, технологии
и управления качеством

**ФОРМИРОВАНИЕ КОМПОЗИТНЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ
ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К УЛЬТРАЗВУКУ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 421 группы
по направлению 22.03.01 «Материаловедение и технологии материалов»
факультета nano- и биомедицинских технологий
Хоменко Юлии Викторовны

Научный руководитель

доцент, к.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

О.А. Иноземцева

подпись, дата

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.ф.-.м.н.

должность, уч. степень, уч. звание

С.Б. Вениг

подпись, дата

инициалы, фамилия

Введение. В настоящее время значительное внимание привлекают микрообъекты, которые могут избирательно накапливаться внутри организма и высвобождать биологически активные вещества, инкапсулированные в их объеме [1]. Такие «умные» контейнеры могут быть чувствительны к внешним воздействиям [2]. Исключительные свойства полиэлектролитных микрокапсул, полученных методом последовательной адсорбции, обуславливают возможность их применения в различных областях не только науки, но и техники. Разрушение таких капсул и высвобождение биологически активных веществ может быть реализовано с помощью включения в состав капсульной оболочки различных наночастиц, чувствительных к внешним воздействиям [3]. Для реализации загрузки биологически активных соединений можно использовать покрытие на основе диоксида кремния. Такие инновационные капсулы с высокой чувствительностью к ультразвуковому воздействию могут быть перспективными в областях, где требуется контролируемое высвобождение инкапсулированных веществ [4].

Интенсивный рост применения ультразвука в медицине, включая высокочастотный сфокусированный ультразвук, открывает широкие перспективы к использованию чувствительных к ультразвуку систем доставки вследствие его большой глубины проникновения в тело и возможности эффективной фокусировки внутри биоткани [5, 6].

Установлено, что целостность и проницаемость микрокапсул зависит от длительности воздействия ультразвука, его мощности, а также от механических свойств, толщины и химического состава оболочки. Механические свойства оболочки можно менять, меняя долю неорганических наночастиц в композитной оболочке [7]. Различные типы наночастиц включая серебряные, золотые, магнетит и оксид цинка пробовали включать в состав оболочек для управления их механическими свойствами, изменения характера их взаимодействия с ультразвуком с целью сделать микрокапсулы более чувствительными к данному воздействию. До настоящего времени наиболее эффективно оболочки микрокапсул разрушались при включении наночастиц

ZnO в их состав. Однако, применяемые параметры ультразвука по-прежнему были достаточно далеки от тех, которые используются в современной терапевтике. Требования к безопасности ультразвукового воздействия и потенциальная возможность использовать имеющиеся устройства ультразвуковой диагностики для разрушения оболочек микрокапсул требуют изменения параметров применяемого ультразвука и оптимизации состава оболочки. Современным трендом является повышение частоты ультразвука с десятков до сотен кГц при соответствующем уменьшении мощности с сотен до единиц Ватт.

Цель работы: формирование композитных капсул на основе диоксида кремния, чувствительных к ультразвуку

Для реализации поставленной цели планируется выполнить следующие задачи:

- провести аналитический обзор современной периодической литературы по формированию композитных систем на основе диоксида кремния;
- получить полиэлектролитные капсулы с различным числом бислоев в оболочке;
- сформировать покрытие диоксида кремния на полученных капсулах;
- исследовать чувствительность полученных капсул к ультразвуковому воздействию.

Дипломная работа включает введение, три раздела, в которых обсуждается основное содержание работы, заключение и список литературы из 47 источников, изложена на 41 страницах, содержит 20 рисунков. Во введении описана актуальность темы исследования, а также сформулированы цель и задачи исследования. 1 раздел – полиэлектролитные и композитные микрокапсулы. В первом разделе проведен обзор современной периодической литературы по формированию композитных систем на основе диоксида кремния, а также рассмотрены методы исследования и воздействия на микрокапсул. 2 раздел – получение образцов темплатных частиц ватерита,

инкапсуляция модельных веществ и формирование силикатных оболочек на их основе. Второй раздел посвящен методам получения полиэлектролитных микрокапсул, формированию покрытия диоксида кремния на поверхности полученных микрокапсул ватерита. 3 раздел – обсуждение результатов. В третьем разделе проводится анализ полученных результатов. В заключении сформулированы основные выводы по результатам проведенного исследования.

Основное содержание работы. Для создания полиэлектролитных микроконтейнеров используют метод полиионной сборки, который основан на кулоновском взаимодействии между противоположно заряженными группами полиионных макромолекул в растворе. За счет этого избыточного заряда и появляется возможность последовательного нанесения на микрочастицу – «ядро» слоев противоположно заряженных полиэлектролитов. Таким образом, метод полиионной сборки сводится к последовательной адсорбции на темплатной микрочастице полиионных макромолекул с зарядами разного знака из водного раствора. Кроме того, существует большое число типов взаимодействия между полиэлектролитами, таким образом, важную роль могут играть и другие виды связей: водородная, донорно-акцепторная связь и гидрофобное взаимодействие [8].

Частицы диоксида кремния являются одними из наиболее распространенных и широко используемых синтетических материалов, применяемых в катализе, зондировании, визуализации и адресной доставке лекарственных средств [9, 10]. Преимущества данного материала:

- биосовместимость и биodeградируемость;
- способность удерживать вещества внутри капсул;
- возможность биофункционализации поверхности.

В зависимости от степени пористости, аморфный диоксид кремния может быть загружен активными молекулами различными методами. Если система адресной доставки основана на мезопористом оксиде кремния, то гидрофильные и гидрофобные препараты могут быть размещены внутри пор.

Эти поры, как правило, имеют диаметр в диапазоне от 2 до 10 нм. Диоксид кремния может быть растворен в биологической среде при контролируемых условиях в щелочной среде. Продуктом деградации таких частиц является нетоксичная кремниевая кислота, которая может действовать как источник кремния и является полезной в формировании соединительной ткани (например, сухожилий и костей).

Одним из хорошо разработанных методов формирования диоксида кремния на темплатах является золь-гель процесс – это технология получения материалов, в том числе, наноматериалов, включающая формирование золя с последующим переходом его в гель, то есть в коллоидную систему, состоящую из жидкой дисперсионной среды, заключенной в пространственную сетку, образованную частицами дисперсной фазы.

Как правило, полые микросферы на основе диоксида кремния получают с использованием темплатов [11 – 13], например, капелек масла в воде [14] или пузырьков воздуха в воде [15]. Однако данные темплаты имеют низкую стабильность в растворе и высокую полидисперсность. Таким образом, получаемые в результате сферы на основе диоксида кремния часто полидисперсны и не гомогенны по форме. Кроме того, затруднительно контролировать толщину оболочки диоксида кремния с использованием «мягких темплатов». Для решения указанных проблем используют «жесткие темплаты», в качестве которых применяют полимерные [16, 17] или неорганические частицы [18]. Однако недостатком этих темплатов, является необходимость их приготовления и удаления путем селективного растворения или отжига, что обычно приводит к временным и экономическим затратам.

В качестве темплатов для покрытия диоксидом кремния могут быть использованы пористые частицы карбоната кальция (ватерит), благодаря возможности их загрузки различными биологически активными веществами, биосовместимости, легкой деградации в мягких условиях, а также простоте получения [19, 20].

Капсуляция веществ с помощью полиэлектролитных микрокапсул является перспективной для реализации систем их хранения и контролируемого транспорта. Так, в химической технологии данные системы могут использоваться для доставки веществ в реакционную зону, для создания активных антикоррозионных покрытий, в качестве микрореакторов, например, в медицине – для адресной доставки высокотоксичных лекарственных препаратов, инженерии тканей и органов. В связи с этим особую актуальность приобретает реализация возможности дистанционного управления проницаемостью оболочек микрокапсул с целью контролируемого высвобождения их содержимого. Управлять проницаемостью капсул можно различными способами, например, воздействием лазерного излучения, переменного магнитного поля, ультразвука и т.д. [21].

Облучение капсул ультразвуком с целью изменения их проницаемости и высвобождения капсулированного вещества является наиболее перспективным с медицинской точки зрения, так как действие ультразвука на микрокапсулы является групповым, дистанционным, а ультразвуковая обработка может проводиться локально в определенной области организма. Благодаря этому капсулы могут использоваться в качестве контейнеров для адресной доставки лекарственных веществ, что может существенно повысить эффективность действия лекарственных препаратов, уменьшая при этом их общую концентрацию в организме, и, соответственно, негативные побочные эффекты, что особенно важно для лекарств, обладающих выраженной токсичностью [22].

Темплатные частицы карбоната кальция были получены путем смешивания 1 М растворов Na_2CO_3 и CaCl_2 при энергичном перемешивании. Далее, на полученные микрочастицы были последовательно нанесены полимеры ПАА (полиаллиламина гидрохлорид) и ПСС (полистиролсульфонат натрия). Таким образом, на микрочастицах карбоната кальция были получены оболочки состава $(\text{ПСС/ПАА})_1$, $(\text{ПСС/ПАА})_2$, $(\text{ПСС/ПАА})_3$. После чего «ядра» растворяли в водном растворе 0,2 М ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной

кислоты динатриевая соль) и оболочки промывали 3 раза деионизованной водой и 3 раза этанолом и, наконец, диспергировали в этаноле.

Для формирования оболочки диоксида кремния на поверхности микрокапсул осуществляют силанизацию в смеси изопропилового спирта в присутствии основания (аммиак, 50 мкл) и ТЕОСа (тетраэтоксисиликат) в течение 20 часов при комнатной температуре.

Полученные микрокапсулы были охарактеризованы методами конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Полученные изображения представлены на рисунках 16 и 19.

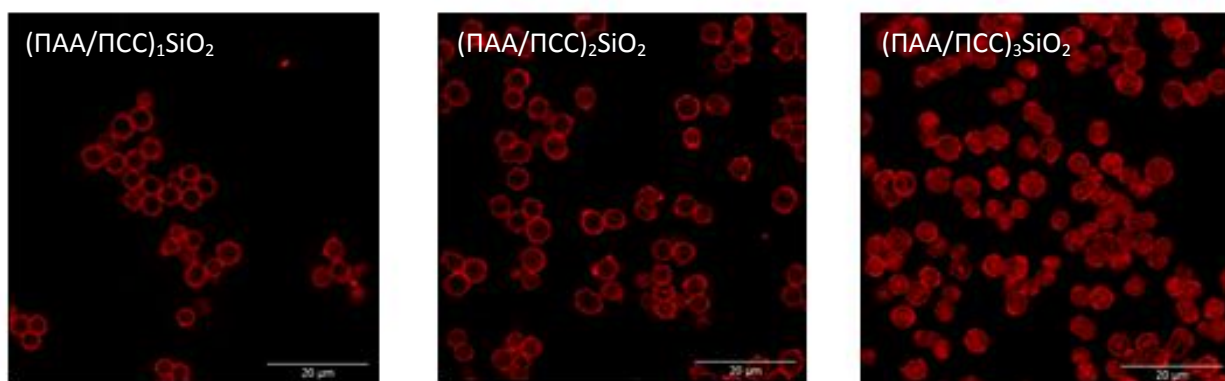


Рисунок 16 – КЛСМ изображения исходных образцов полых микросфер $(\text{ПАА/ПСС})_n/\text{SiO}_2$, где $n=1 - 3$

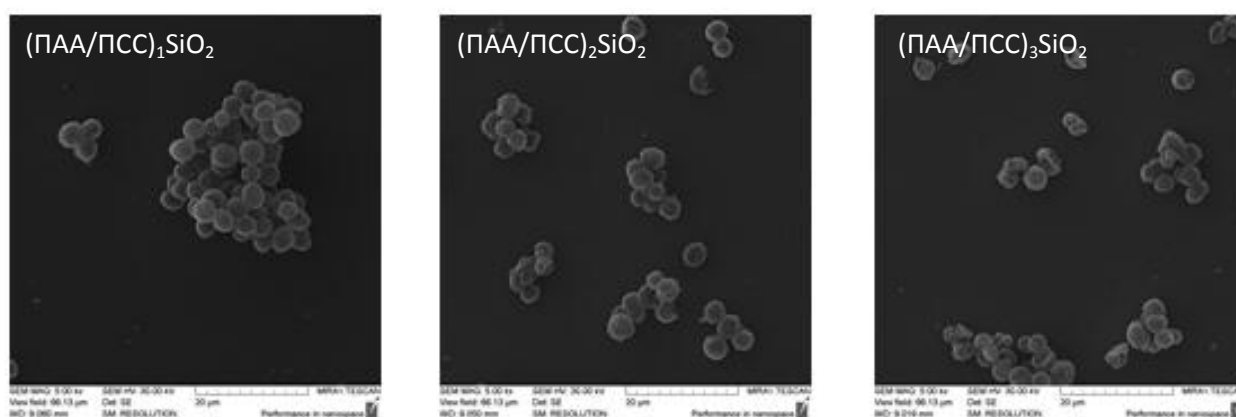


Рисунок 19 – СЭМ изображения исходных образцов полых микросфер $(\text{ПАА/ПСС})_n/\text{SiO}_2$, где $n=1 - 3$

Из представленных изображений видно, что капсулы имеют сферическую форму и сохраняют целостность оболочки после растворения темплатного ядра. Так же следует отметить, что с увеличением числа полиэлектролитных слоев растет толщина оболочки диоксида кремния, о чем свидетельствует изменение интенсивности флуоресценции на КЛСМ изображениях при переходе от одного до трех бислоев.

Затем микрокапсулы подвергались ультразвуковому воздействию. На рисунке 17 представлены изображения образцов микрокапсул с различным числом бислоев, полученные методом КЛСМ, после воздействия на суспензию ультразвуком.

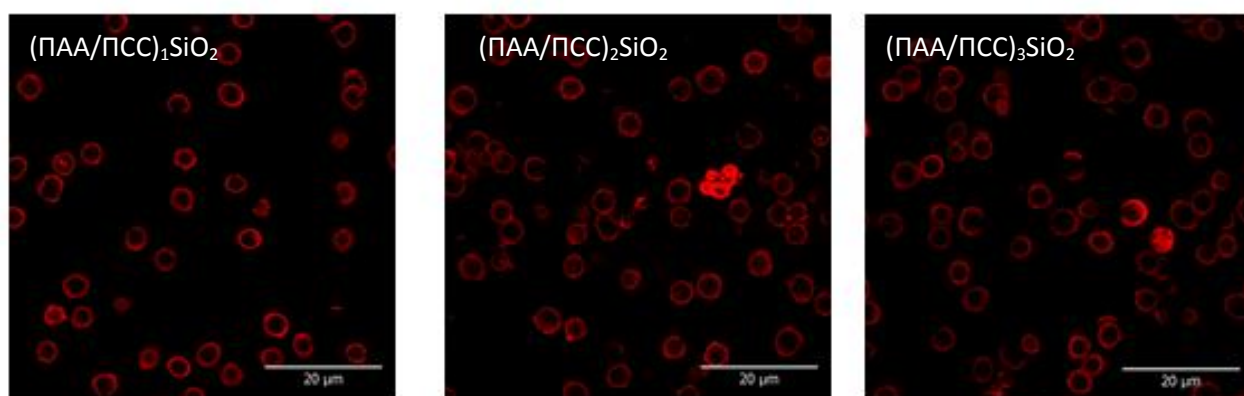


Рисунок 17 – КЛСМ изображение образцов композитов $(\text{ПАА/ПСС})_n/\text{SiO}_2$, где $n=1 - 3$ после УЗ обработки в течение 10 минут

Оценка ультразвукового воздействия на целостность оболочек показала наличие разрушенных оболочек, количество которых возрастает с увеличением числа полимерных слоев.

На рисунке 20 представлены изображения образцов микрокапсул с различным числом бислоев, полученные методом СЭМ. Видно, что толщина оболочки диоксида кремния растет с увеличением слоев полиэлектролитной оболочки.

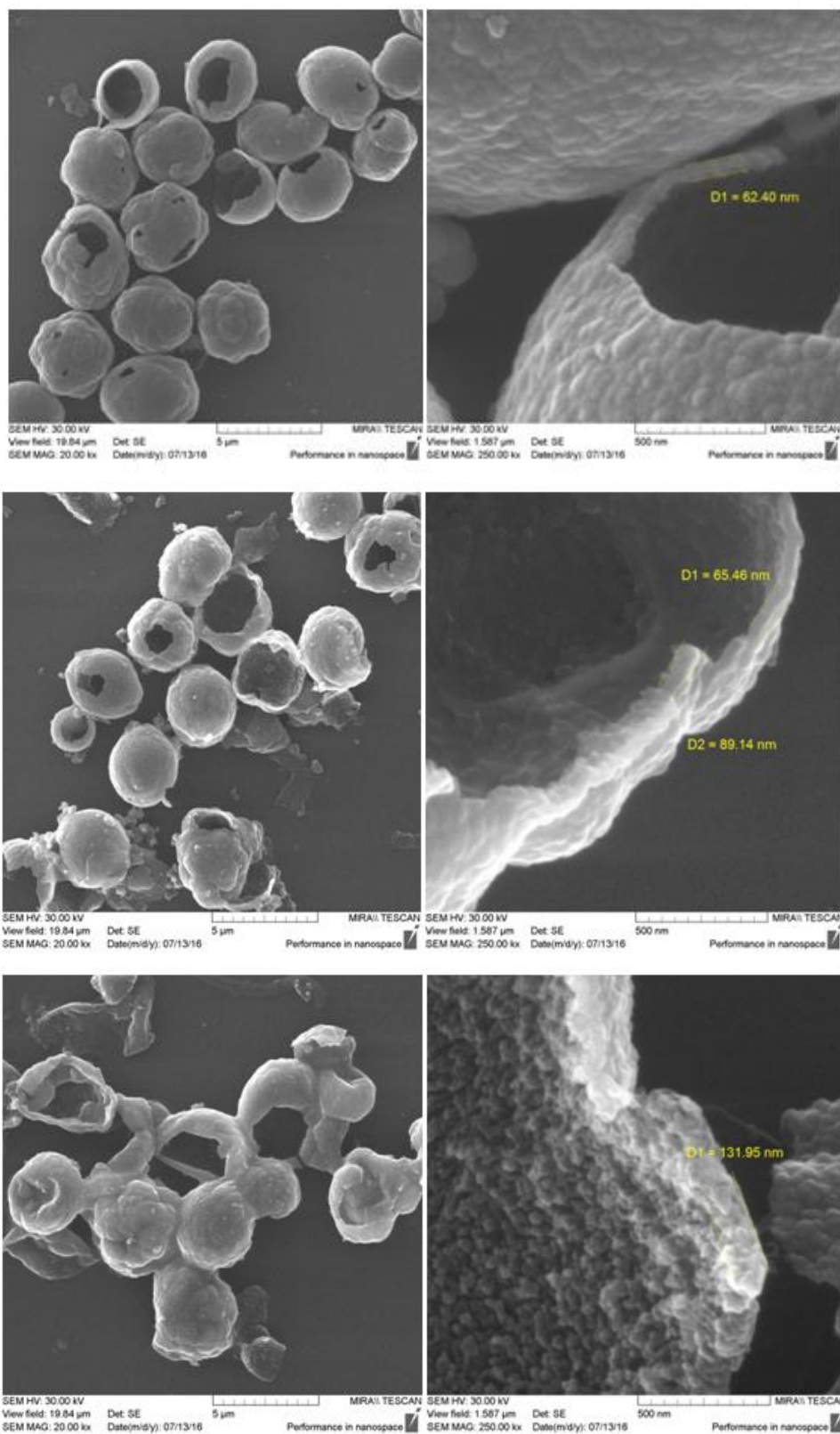


Рисунок 20 – СЭМ изображения исходных образцов полых микросфер $(\text{ПАА/ПСС})_n/\text{SiO}_2$, где $n=1-3$, после десяти минутного воздействия ультразвуком

Заключение. В ходе дипломной работы были выполнены все поставленные задачи:

- 1) проведен аналитический обзор современной периодической литературы по формированию композитных систем на основе диоксида кремния;
- 2) получены полиэлектролитные капсулы с различным числом слоев в оболочке;
- 3) сформировано покрытие диоксида кремния на полученных капсулах, при этом можно наблюдать, что с ростом числа полиэлектролитных слоев оболочки растет толщина диоксида кремния;
- 4) полученные капсулы были охарактеризованы методами КЛСМ и СЭМ; исследована чувствительность полученных капсул к ультразвуковому воздействию и показано, что при этом происходит разрушение оболочек.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Roux, E. Polymer based pH-sensitive carriers as a means to improve the cytoplasm delivery of drug / E. Roux, M. Francis, F. M. Winnik // *Int. J. Pharm.* 2002. V. 242, № 2. P. 25–36.
- 2 Kamada, H. Design of a pH-Sensitive Polymeric Carrier for Drug Release and Its Application in Cancer Therapy / H. Kamada, Y. Tsutsumi, Y. Yoshioka, Y. Yamamoto, H. Kodaira, S. Tsunoda, T. Okamoto, Y. Mukai, H. Shibata, S. Nakagawa, T. Mayumi // *Clinical Cancer Research*. 2004. V. 10, № 5. P. 254–256.
- 3 Sawant, R. M. “SMART” Drug Delivery Systems: Double-Targeted pH-Responsive Pharmaceutical Nanocarriers / R. M. Sawant, J. P. Hurley, S. Salmaso, A. Kale, E. Tolcheva, T. S. Levchenko, V. P. Torchilin // *Bioconjugate Chem.* 2006. V. 17, № 4. P. 943–949.
- 4 Gao, H. Composite silica nanoparticle/polyelectrolyte microcapsules with reduced permeability and enhanced ultrasound sensitivity / H. Gao, D. Wen, G. B. Sukhorukov // *Journal of materials chemistry B*. 2015. V. 16, № 8. P. 1–10.
- 5 Hijnen, N. Magnetic resonance guided high-intensity focused ultrasound for image-guided temperature-induced drug delivery / N. Hijnen, S. Langereis, H. Grull // *Advanced drug delivery reviews*. 2014. V. 72, № 6. P. 65–81.
- 6 Lovegrove, C. High-intensity focused ultrasound shows promise for noninvasive tumor ablation / C. Lovegrove // *Nature Clinical Practice Oncology*. 2006. V. 3, № 10. P. 8–9.
- 7 Bédard, M. F. On the mechanical stability of polymeric microcontainers functionalized with nanoparticles / M. F. Bédard, A. Munoz-Javier, R. Mueller, P. Del Pino, A. Fery, W. J. Parak, A. G. Skirtach and G. B. Sukhorukov // *Soft Matter*. 2009. V. 5, № 7. P. 148–155.
- 8 Köhler, K. Temperature-Induced Rearrangements of Polyelectrolyte Multilayer Capsules: Mechanisms and Applications / K. Köhler. Dissertation. Potsdam. 2006. P. 118.
- 9 Sanles-Sobrido, M. Design of SERS-encoded, submicron, hollow particles through confined growth of encapsulated metal nanoparticles / M. Sanles-Sobrido,

W. Exner, L. Rodriguez-Lorenzo, B. Rodriguez-Gonzalez, M. A. Correa-Duarte, R. A. Alvarez-Puebla, L. M. Liz-Marzan // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131, №7. P. 2699.

10 Hwang, D. W. Development of quadruple imaging modality using nanoparticle / D. W. Hwang, H. Y. Ko, S. K. Kim, D. Kim, D. S. Lee, S. Kim // *Chem. Eur. J.* 2009. V. 15, № 10. P. 9387.

11 Ott, A. Light-Addressable and Degradable Silica Capsules for Delivery of Molecular Cargo to the Cytosol of Cells / A. Ott, X. Yu, R. Hartmann, J. Rejman, A. Schütz, M. Ochs, W. J. Parak, S. Carregal-Romero // *Chemistry of materials*. 2015. V. 27, № 10. P. 1929–1942.

12 Mulvaney, P. Silica encapsulation of quantum dots and metal clusters / P. Mulvaney, L. M. Liz-Marzan, M. Giersig, T. Ung // *J mater chem*. 2000. V.10, № 4. P. 1259.

13 Yamada, Y. Mesoporous microcapsules with decorated inner surface: fabrication and photocatalytic activity / Y. Yamada, M. Mizutani, T. Nakamura // *Chem. Mater.* 2010. V. 22, № 1. P. 1695–1703.

14 Schacht, S. Oil-Water Interface Templating of Mesoporous Macroscale / S. Schacht, H. Structures, Q. Voigt-Martin, G. D. Stucky, F. Schüth // *Science*. 1996. V. 17, № 7. P. 768–771.

15 Wang, J. Synthesis of mesoporous silica hollow spheres in supercritical CO₂/water systems / J. Wang, Y. Xia, W. Wang, M. Poliakoff, R. J. Mokaya // *Mater. Chem.* 2006. V. 16, № 4. P. 1751–1756.

16 Chen, M. A method for the fabrication of monodisperse hollow silica spheres / M. Chen, L. M. Wu, S. X. Zhou // *Adv. Mater.* 2006. V. 18, № 6. P. 801–806.

17 Tan, B. Dual latex/surfactant templating of hollow spherical silica particles with ordered mesoporous shells / B. Tan, S. E. Rankin // *Langmuir*. 2005. V. 21, № 9. P. 8180–8187.

18 Fang, X. A cationic surfactant assisted selective etching strategy to hollow mesoporous silica spheres / X. Fang, C. Chen, Z. Liu, P. Liu, N. Zheng // *Nanoscale*. 2011. V. 3, № 8. P. 1632–1639.

- 19 Wu, S.H. Mesoporous silica nanoparticles as nanocarriers / S.H. Wu, Y. Hung, C. Y. Mou // *Chem. Commun.* 2011. V. 47, № 12. P. 9972.
- 20 Liong, M. Multifunctional inorganic nanoparticles for imaging, targeting, and drug delivery / M. Liong, J. Lu, M. Kovoichich, T. Xia, S. G. Ruehm, A. E. Nel, F. Tamanoi, J. I. Zink // *ACS Nano.* 2008. V. 2, № 12. P. 889.
- 21 Gopal, K. Composite phospholipid-calcium carbonate microparticles: influence of anionic phospholipids on the crystallization of calcium carbonate / K. Gopal, [et al.] // *The journal of physical chemistry. B.* 2006. V. 110, № 6. P. 2471–2474.
- 22 Hadiko, G. A Novel approach to synthesize hollow calcium carbonate particles / G. Hadiko, [et al.] // *Chemistry letters.* 2005. V. 34, № 2. P. 152–153.