

05;06.4

## Получение наночастиц гадолиния в полимерной матрице импульсным механическим воздействием

© А.И. Александров<sup>1</sup>, С.Б. Зезин<sup>2</sup>, С.С. Абрамчук<sup>3</sup><sup>1</sup> Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Россия<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия<sup>3</sup> 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  $\alpha$ -излучение с более высокой линейной передачей энергии, чем  $\gamma$ -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.

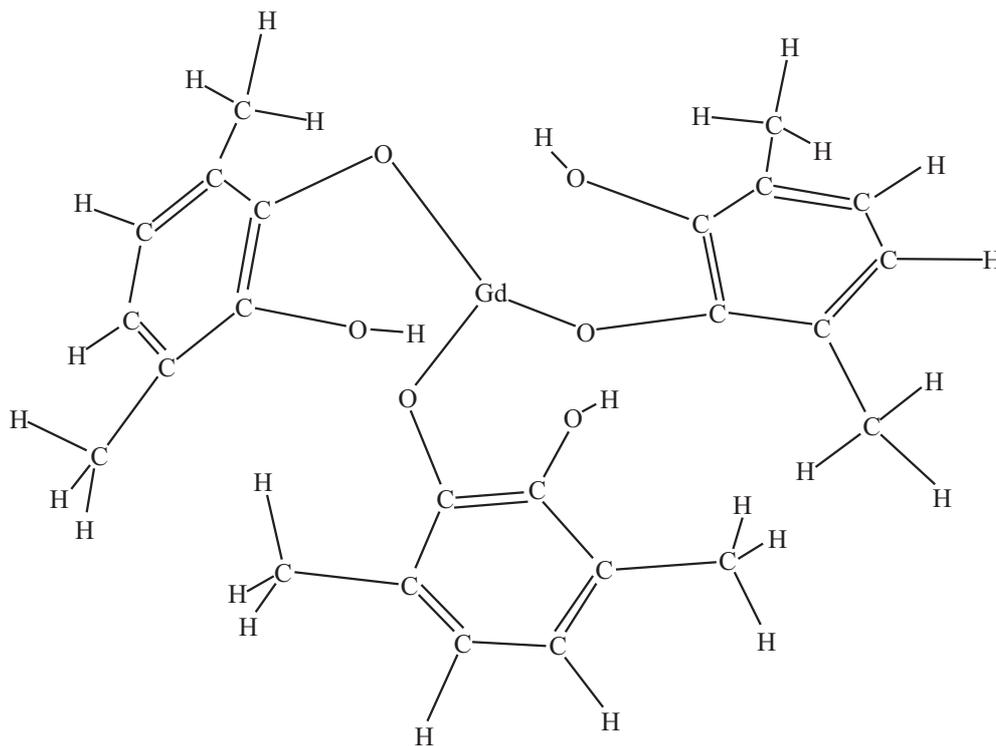


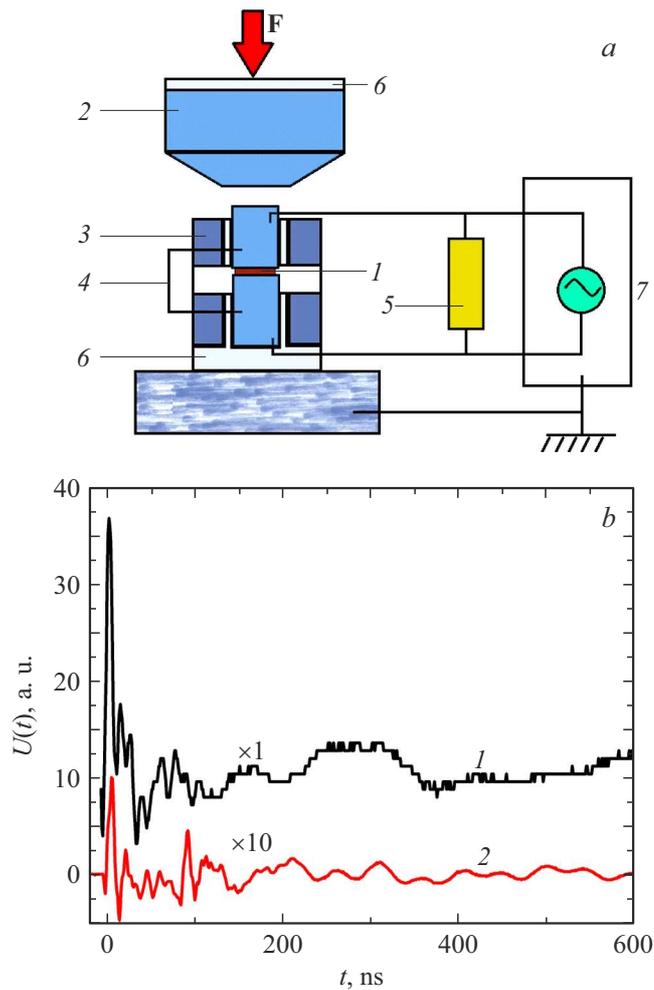
Рис. 1. Структура комплекса  $Gd(QH)_3$ .

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, *a* 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  $\Omega$ ). Характерный сигнал  $U(t)$  от композита PS (полистирол) + 10 mass%  $Gd(QH)_3$ , записанный на экране цифрового осциллографа, показан на рис. 2, *b*. 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 ( $CuK_\alpha$ -излучение), фильтр — Ni. Из спектра рентгеновской дифракции на отражение видно (рис. 3, *a*), 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 гранцентрированной 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] ( $\lambda$  — длина волны рентгеновского излучения в  $\text{\AA}$ ,  $\beta$  — 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)<sub>3</sub> (1) и от матричного полимера (PS) (2).

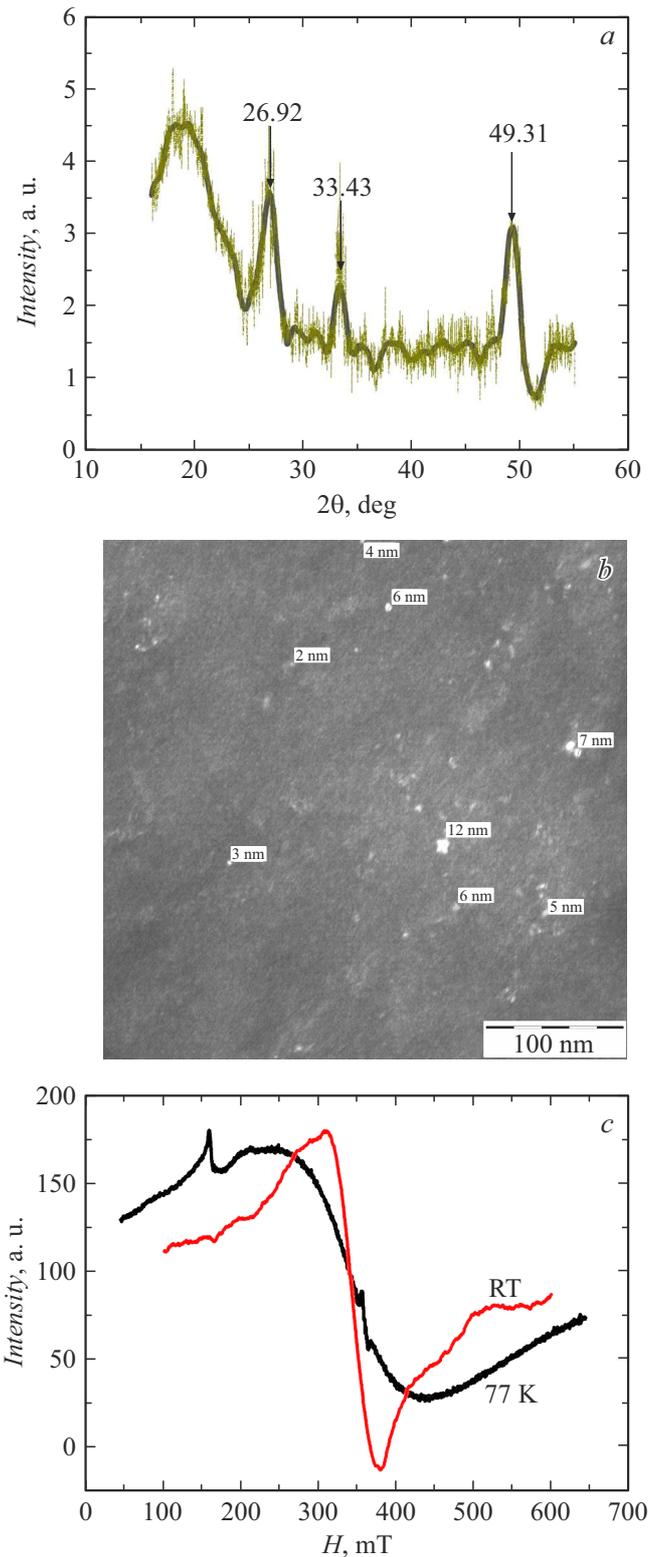
учетом того, что среднее значение

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

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)<sub>3</sub> в наночастицы Gd при описанном выше механическом воздействии. Из рис. 3, *b* следует,



**Рис. 3.** Результаты исследования композита PS+10 mass% Gd(QH)<sub>3</sub> 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  $50 \pm 10$  nm) — находится  $\sim 3 \cdot 10^4$  атомов Gd в виде наночастиц шарообразной формы разных размеров, поскольку объем наблюдаемых наночастиц  $\sim 5000$  nm<sup>3</sup>, а из [17] следует, что объем атома Gd в ГЦК-решетке  $\sim 0.147$  nm<sup>3</sup>. Таким образом, получаем, что в 1 cm<sup>3</sup> образца после механовоздействия образуется  $\sim 6 \cdot 10^{18}$  атомов Gd, формирующих ансамбль наночастиц. Исходные образцы содержали 10 mass% Gd(QH)<sub>3</sub> ( $\sim 6 \cdot 10^{19}$  комплексов в 1 cm<sup>3</sup>), 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. Лetyagin, 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