

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Яковлев Р.Ю., 2011
УДК 615.032+615.015.11

**ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО МОДИФИЦИРОВАНИЯ
ПОВЕРХНОСТИ ДЕТОНАЦИОННЫХ НАНОАЛМАЗОВ
АМИНОСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

Р.Ю. Яковлев

ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Рязань

Показана возможность ковалентного связывания аминокислотных веществ и глицина с поверхностью детонационного наноалмаза. Методами ИКС, КРС и РФЭС изучена химическая природа модифицированных наноалмазов. У них обнаружено явление люминесценции, зависящее от природы привитого слоя. Показана перспективность применения таких наноалмазов для визуализации систем доставки лекарственных веществ.

Ключевые слова: наноалмазы, аминокислотные вещества, химическая природа, лекарственные вещества.

Создание высокоэффективных систем доставки лекарственных веществ (ЛВ) с использованием в качестве носителя наночастиц в настоящее время является основной частью наномедицины, важнейшим инновационным направлением фармацевтической нанотехнологии [2]. Они наиболее перспективны для селективной или адресной доставки ЛВ к определенным тканям или органам, увеличения транспорта ЛВ через биобарьеры, включая гематоэнцефалический, повышения биодоступности и т.д. [3]. С этой целью все больший интерес привлекает применение углеродных наночастиц: фуллеренов, нанотрубок, нанорожков и, особенно, детонационных наноалмазов (НА) [1,8]. НА «отличаются отличной биосовместимостью, а процесс разработки их комплексов с лекарственными препаратами очень недорог. Они обладают многими признаками идеальной системы доставки лекарств и являются перспективной платформой для улучшения терапии...» [6]. В первую очередь это связано с широким спектром функциональных групп на поверхности НА, что открывает возмож-

ность ковалентного связывания НА с ЛВ различной химической природы. Первой частью этого процесса является унифицирование поверхности НА, второй – активирование модифицированной поверхности НА путем внесения химических реакционных центров, например, атомов галогенов, а третьей – непосредственно химическое связывание поверхностных функциональных групп НА с функциональными группами прививаемых веществ. Особенности химического модифицирования поверхности НА аминокислотными соединениями и посвящена данная работа.

Материалы и методы

В работе использовались наноалмазы марки УДА-ТАН производства ЗАО «Алмазный центр» (г. СПб), полученные в соответствии с ТУ 05121441-275-95 с углеродным составом: $C_{алм.} = 98,05$, $C_{неалм.} = 1,1$, несгораемые примеси – 0,85 % масс., соответственно. Унифицированный (H_2 , 800 °С, 5 ч) УДА-ТАН подвергали фторированию или хлорированию в плазме (14,5 % ат. фтора и 8,7 % ат. хлора на по-

верхности НА, соответственно).

Химическое модифицирование НА этиловым эфиром глицина выполнено по методике [7], заключающейся в реакции гидрохлорида этилового эфира глицина с хлорированным УДА-ТАн в *o*-дихлорбензоле с добавлением пиридина при 120 °С в течение 12 ч.

Химическое модифицирование НА этилен-, бутилен- и гексендиаминами осуществляли по методике [4]. При этом каждый синтез проводили на фторированном и хлорированном образце НА, который осуществляли в ДМСО (кроме гексендиамина) с добавлением пиридина при 120 °С в течение 24 ч.

Для контроля за химическим состоянием поверхности НА были использованы методы ИКС, КРС и РФЭС.

Результаты и их обсуждение

Для использования НА в качестве наноносителя в системах доставки ЛВ на нем необходимо создать поверхностный привитой слой, близкий по химическому

строению с лекарственными веществами. Первым этапом данной работы было изучение влияния ковалентного связывания исследуемых диаминов с поверхностью НА на его физико-химические свойства. Анализ методом РФЭС для фторированного НА с привитым гексендиаминном показал следующее содержание элементов: С – 91, О – 7,2, N – 1,7 % ат., соответственно. По данным ИКС (рис. 1) видно уменьшение интенсивности полосы 3392 см⁻¹, что свидетельствует о малом содержании воды в образце. Наблюдается относительное увеличение интенсивности полос 2927 и 2857 см⁻¹, что может объясняться увеличением количества С–Н групп на поверхности НА. Также присутствует характерная для аминов в области 1200-1500 см⁻¹ группа полос, однако поглощение, характерное для вторичных аминов в области 3100-3300 см⁻¹, не наблюдается. ИК-спектр привитого гексендиамина на хлорированном образце НА имеет точно такой же вид, как спектр 2 (рис. 1).

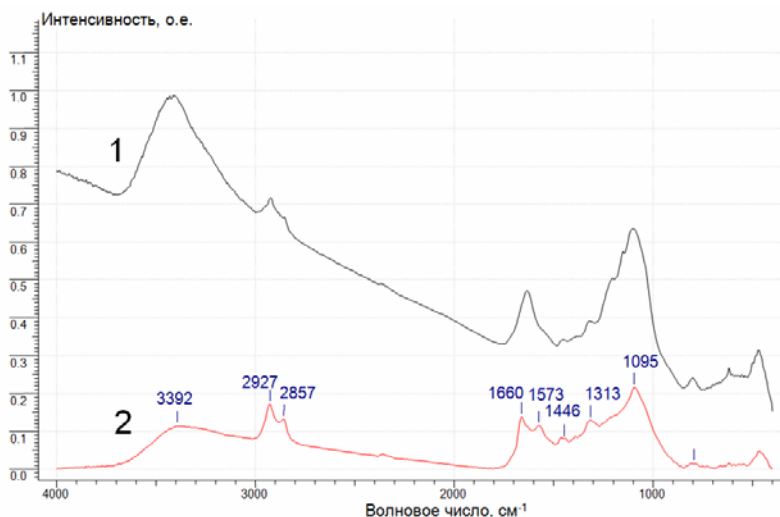


Рис. 1. ИК-спектры НА:

1 – фторированный НА; 2 – фторированный НА с привитым гексендиаминном

Основная полоса КР алмазной фазы обычно проявляется в виде характерной узкой линии на частоте 1330 см^{-1} . В случае всех исследованных нами образцов полоса, соответствующая sp^3 -углероду алмазной решетки, проявилась при одина-

ковой – 1325 см^{-1} . Небольшое смещение в низкочастотную область и уширение полосы обусловлено наноразмерами алмазных частиц. Вторая полоса, соответствующая sp^2 -углероду проявляется при 1632 см^{-1} [2].

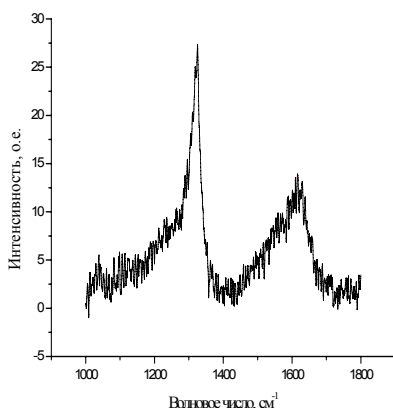


Рис. 2. КР-спектр исходного НА.

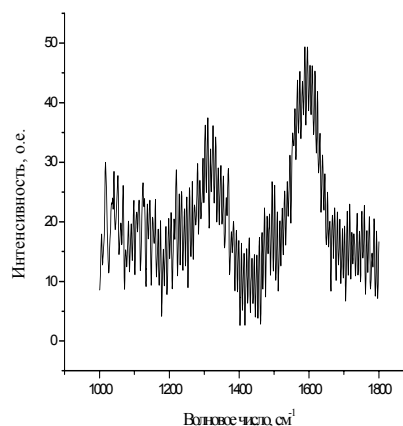


Рис. 3. КР-спектр фторированного НА с привитым гексендиамином

КР-спектр образцы НА с привитым гексендиамином представлен на рисунке 3, из которого видно, что основные две полосы, характерные для sp^3 и sp^2 углерода на поверхности НА, сохраняются, а меняется их относительная интенсивность.

Из данных РФЭС следует, что при прививке этилендиамин к хлорированному НА количество хлора на поверхности снижается с 8,7% ат. до $\leq 3\%$ ат., а азота – увеличивается до 2,9% ат. При прививке этилендиамин к фторированному образцу НА количество фтора на поверхности снижается с 14,5% ат. до 4,4% ат., при этом концентрация азота становится равной 3,5% ат. Если сопоставить исходное соотношение атомов фтора и хлора на образцах НА (1,7:1) и соотношение атомов азота на этих образцах после прививки этилендиамин (1,2:1), то можно сделать вывод, что менее прочная связь C–Cl оказывается более реакционной, чем связь C–F.

КР спектр фторированного НА с привитым этилендиамином приведен на

рис. 4. Откуда следует, что исследуемый образец модифицированного НА обладает сильной люминесценцией, превосходящей интенсивность КР-спектра исходного НА более чем в 50 раз.

Рассмотрев физико-химические характеристики модельных образцов привитого НА с диаминами, нами получен и исследован комплекс НА и производного простейшего ЛВ – аминокислоты (глицина) – этилового эфира глицина. Методом РФЭС определен химический состав поверхности исходного НА (C – 91,3, O – 8,7, N – 1 % ат., соответственно) и комплекса НА-глицин (C – 78,2, O – 13,4, N – 8,4 % ат., соответственно). Из этих данных видно, что на поверхности модифицированного НА значительно возрастает количество атомов азота и кислорода по сравнению с исходным образцом НА. Это подтверждает наличие прививки глицина к поверхности НА. ИК-спектр комплекса НА-глицин приведен на рисунке 5. Из него следует, что этиловый эфир, защищающий карбоксильную группу, был удален во

время проведения реакции. Также проявляются симметричные и ассиметричные колебания N–H связи при 3270 и 3083 см⁻¹

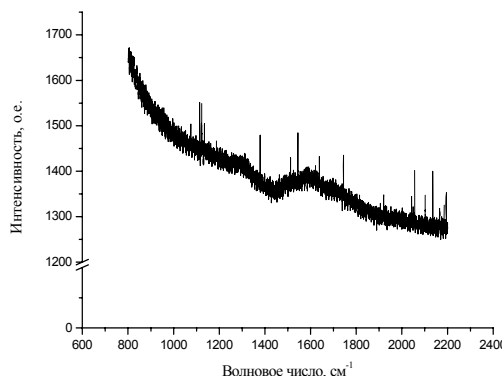


Рис. 4. КР-спектр фторированный НА с привитым этилендиамином ($I_{\max} \sim 1500$)

В ходе синтеза порошок НА, модифицированный этиловым эфиром глицина, меняет свой цвет с серого на черный, что свидетельствует об изменении оптических свойств данного комплекса.

КР-спектр комплекса НА-глицин приведен на рисунке 6. Он демонстрирует значительные изменения в спектре КРС, что также подтверждает изменение поверхности НА. Можно предположить, что возникновение люминесценции связано с образованием C–N связи при модифицировании на поверхности НА.

Ковалентное связывание аминокислотных соединений с НА кардинально изменяет структуру КР-спектров НА в процессе его химического модифицирования. Так, если в КР-спектре исходного НА имеются две широкие полосы с максимумами сигналов при 1325 и 1600-1640 см⁻¹, то в спектрах модифицированных НА максимумы исчезают. При этом интенсивность люминесценции образца комплекса НА-глицин превосходит интенсивность КР-спектра образца НА-этилендиамин в два раза, а интенсивность исходного НА –

и, соответственно, 1644 и 1552 см⁻¹ для колебаний карбоксильных групп.

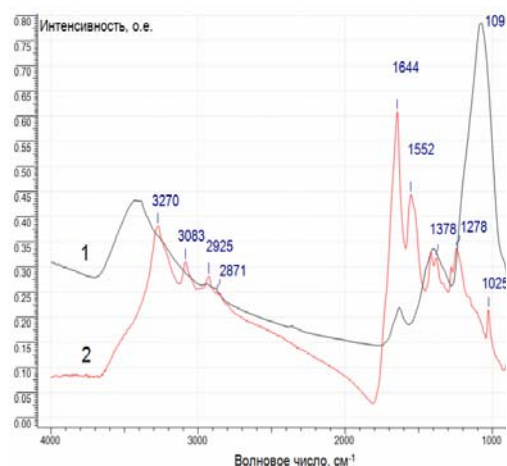


Рис. 5. ИК-спектры НА: 1 – хлорированный НА; 2 – НА с привитым глицином

в 100 раз. Дополнительно были изучены спектры люминесценции возбуждения и испускания модифицированных образцов НА. Показано, что в спектре испускания люминесценция проявляется широкой полосой в области 500-620 нм с максимумом 573 нм. Спектры возбуждения имеют два максимума на частотах 280 нм и 380 нм, причем второй максимум имеет большую интенсивность [5].

Выводы

1. Проведено и исследовано ковалентное связывание аминокислотных модельных и лекарственных соединений с поверхностью детонационного наноалмаза. С применением КРС показано, что наноалмаз с привитым слоем аминокислотных соединений обладает значительной люминесценцией.

2. Обнаружено, что интенсивность люминесценции зависит от химической природы аминокислотных веществ. Использование этого явления может быть перспективно для визуализации систем доставки лекарственных веществ.

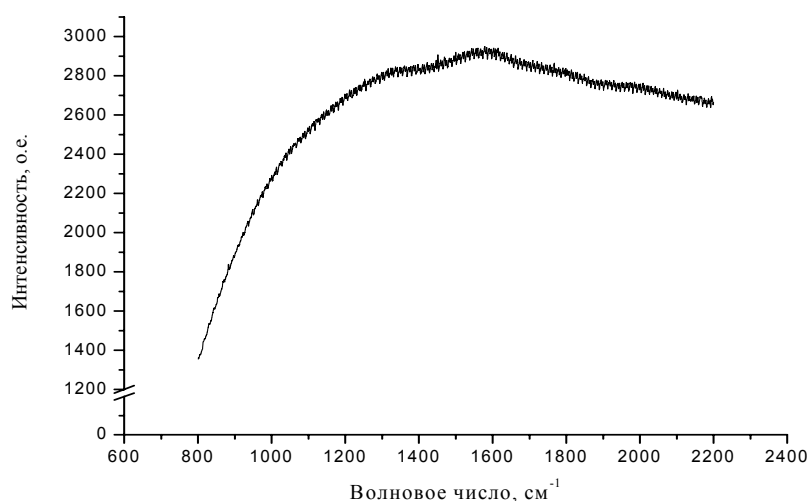


Рис. 6. КР-спектр НА, модифицированного этиловым эфиром глицина;
 $I_{\max} = 3000$, (исходный НА – $I_{\max} = 25$)

Литература

1. Леонидов Н.Б. Перспективность применения наноалмазов в качестве носителей для систем доставки лекарственных веществ / Н.Б. Леонидов, Н.Г. Селезнев, Р.Ю. Яковлев // Медицина в Кузбассе. – 2009. – Спецвып. №7. – С. 56-57.
2. Нанобиотехнология и наномедицина / Н.В. Медведева [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, вып. 6. – С. 529-546.
3. Нанолечение. Концепции доставки лекарств в нанонауке: пер. с англ. / под ред. Алфа Лампрехта. – М.: Научный Мир, 2010. – 232 с.
4. Яковлев Р.Ю. Разработка подходов к химическому модифицированию поверхности наноалмазов детонационно-го синтеза: дипломная работа / Р.Ю. Яковлев. – М.: МГУ, 2008. – 61 с.
5. Люминесцентные свойства химически модифицированных наноалмазов / Р.Ю. Яковлев [и др.] // Химия поверхности и нанотехнология: 4-я Всерос. конф. (с Междунар. участием): тез. докл. – СПб.; Хилово, 2009. – С. 375.
6. Chow E.K. – URL: <http://www.northwestern.edu/newscenter/stories/2011/03/nanodiamonds-chemotherapy-drug-resistance.html>.
7. Khabashesku V.N. Functionalization of nanodiamond powder through fluorination and subsequent derivatization reactions. / V.N. Khabashesku [et al.] // USPat 2005/0158549 A1.
8. Schrand A.M. Nanodiamond particles: properties and perspectives for bioapplications / A.M. Schrand, S.A. Ciftan Hens, O.A. Shendorova // Crit. Rev. Solid State Mat. Sci. – 2009. – Vol. 34, №1. – P. 18-74.

**THE PECULIARITIES OF SURFACE CHEMICAL MODIFICATION
OF DETONATION NANODIAMONDS BY AMINO COMPOUNDS**

R.Ju. Yakovlev

The possibility to covalently bind the amino compounds and glycine with the detonation nanodiamonds surface was shown. The functionalized nanodiamonds were studied by IR-, Raman-spectroscopy and XPS methods. The luminescence was discovered in case of such nanodiamonds which depended on the chemical structure of the grafting molecular layer. The perspective of such nanodiamonds application was shown for visualization of drug delivery systems.

Key words: nanodiamonds, Amino substance, the chemical nature, drugs.

Яковлев Р.Ю. – аспирант кафедры фармацевтической технологии ГОУ ВПО Ряз-ГМУ Минздравсоцразвития России.

E-mail: root@ryazgmu.ryazan.ru.