



*ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН*

# **НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КАПСУЛЫ КАК СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ СО СТИМУЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

**Т.В. Букреева, И.В. Марченко, Т.Н. Паллаева, И.А. Бурмистров, Д.Б. Трушина**

Пятая международная конференция «Физика – наукам о жизни»

Санкт-Петербург  
16 –19 октября 2023 года

# Структура доклада

1. Инкапсулирование для доставки лекарств
2. Методика формирования полиэлектролитных капсул и их преимущества
3. Стимулируемое высвобождение из полиэлектролитных капсул
4. Физические методы изменения проницаемости полиэлектролитных оболочек
  - Модификация капсул адсорбцией плазмонно-резонансных наночастиц или красителей для разрушения оболочек воздействием лазерного излучения
  - Нанокompозитные оболочки с локальным температурным контролем на примере капсул со вскрытием микроволновым излучением
  - Воздействие низкочастотным магнитным полем
5. Сопоставление физических методов высвобождения из полиэлектролитных капсул

# АКТУАЛЬНОСТЬ

Повышение эффективности лекарственных средств

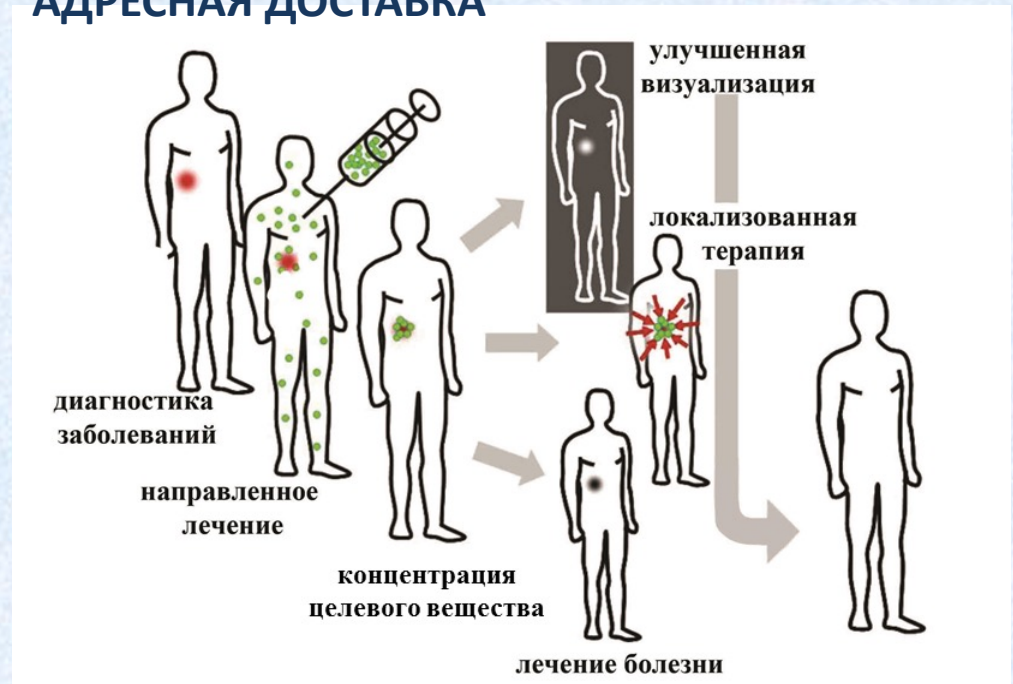


Запрос на микро- и нанодисперсные лекарственные формы

## ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ

- защищает от воздействия окружающей среды;
- способствует биодоступности препаратов;
- обеспечивает пролонгированное действие;
- приводит к уменьшению количества вводимого соединения

## АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА



Инкапсулирование

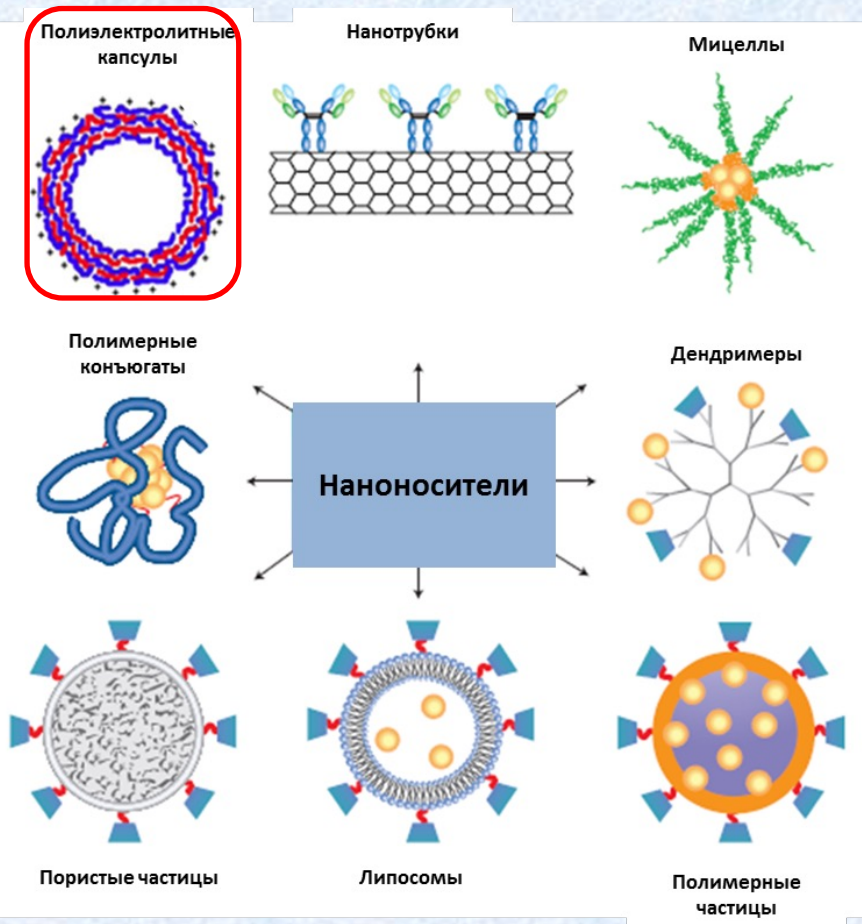


Доставка

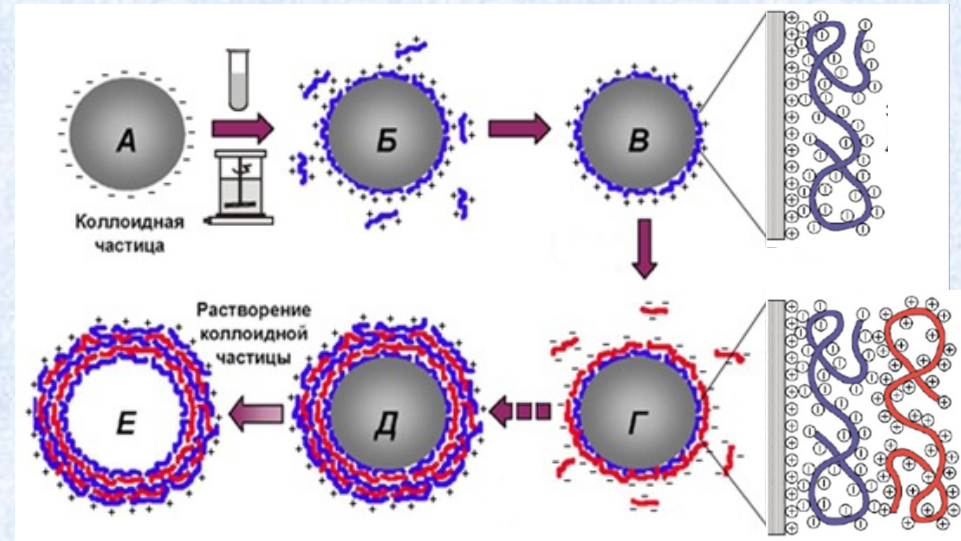


Высвобождение

# Микро- и нанодисперсные системы доставки лекарств



## Полиэлектролитные оболочки и капсулы

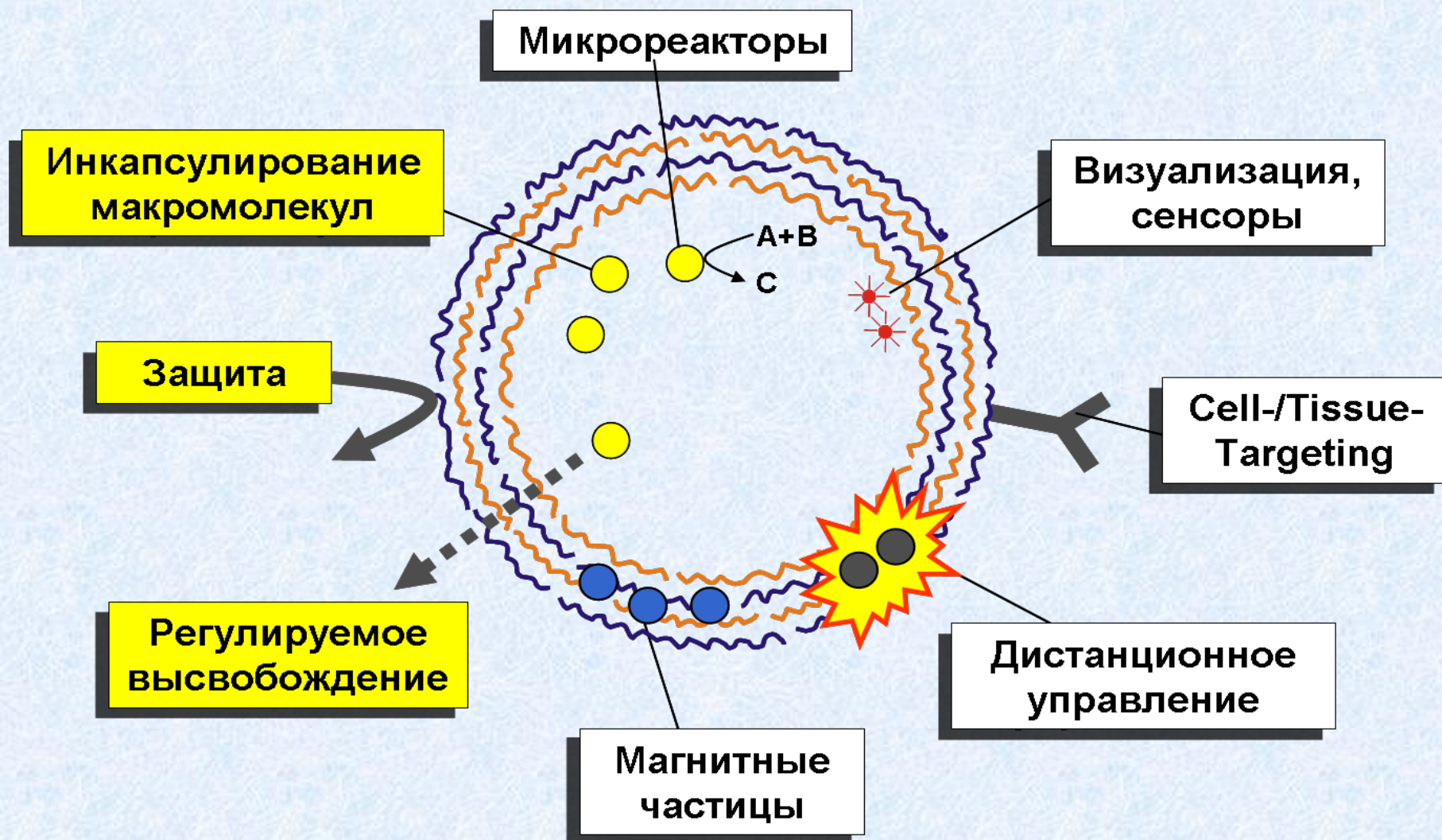


Образование мультислойной пленки с нанометровой точностью контроля толщины.

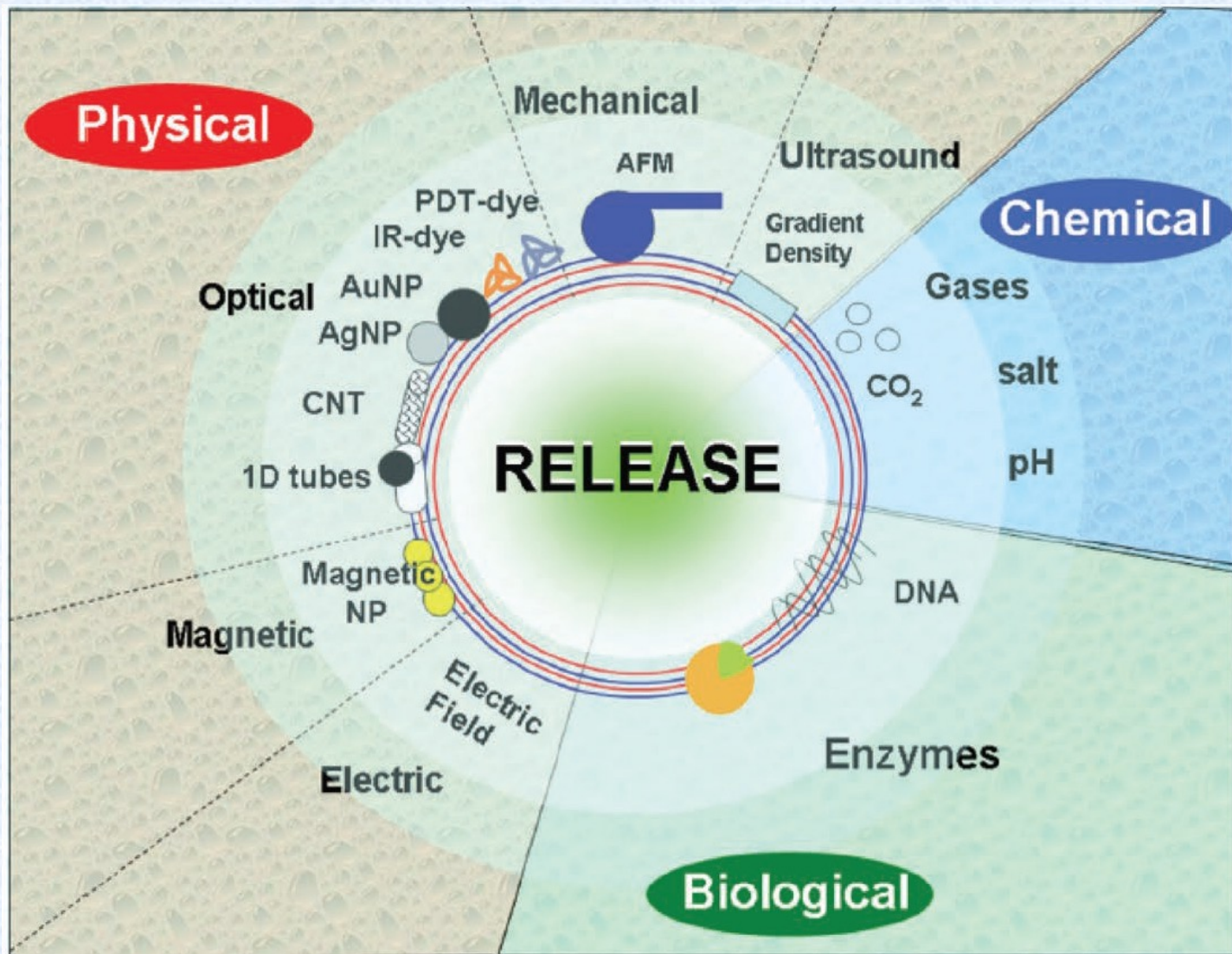
Для капсул и частиц с оболочкой:

- широкий диапазон задаваемых размеров
- возможность монодисперсности
- простота регулирования проницаемости оболочек
- широкий выбор материалов

# Возможности полиэлектролитных капсул

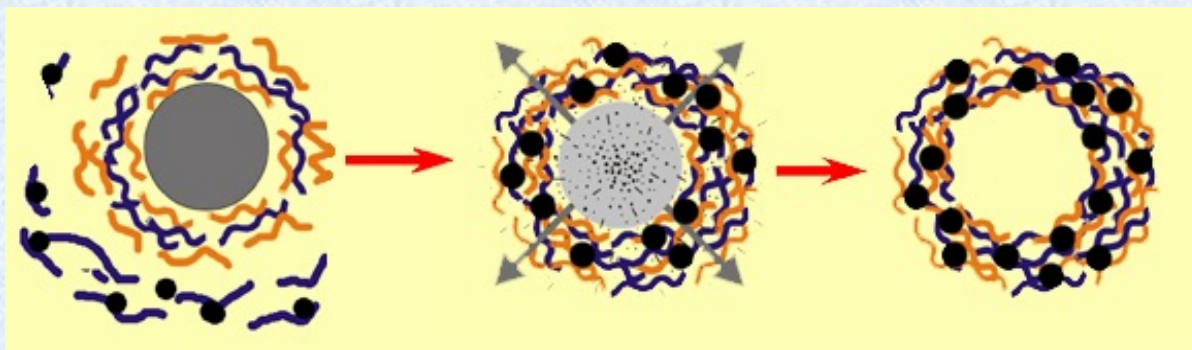
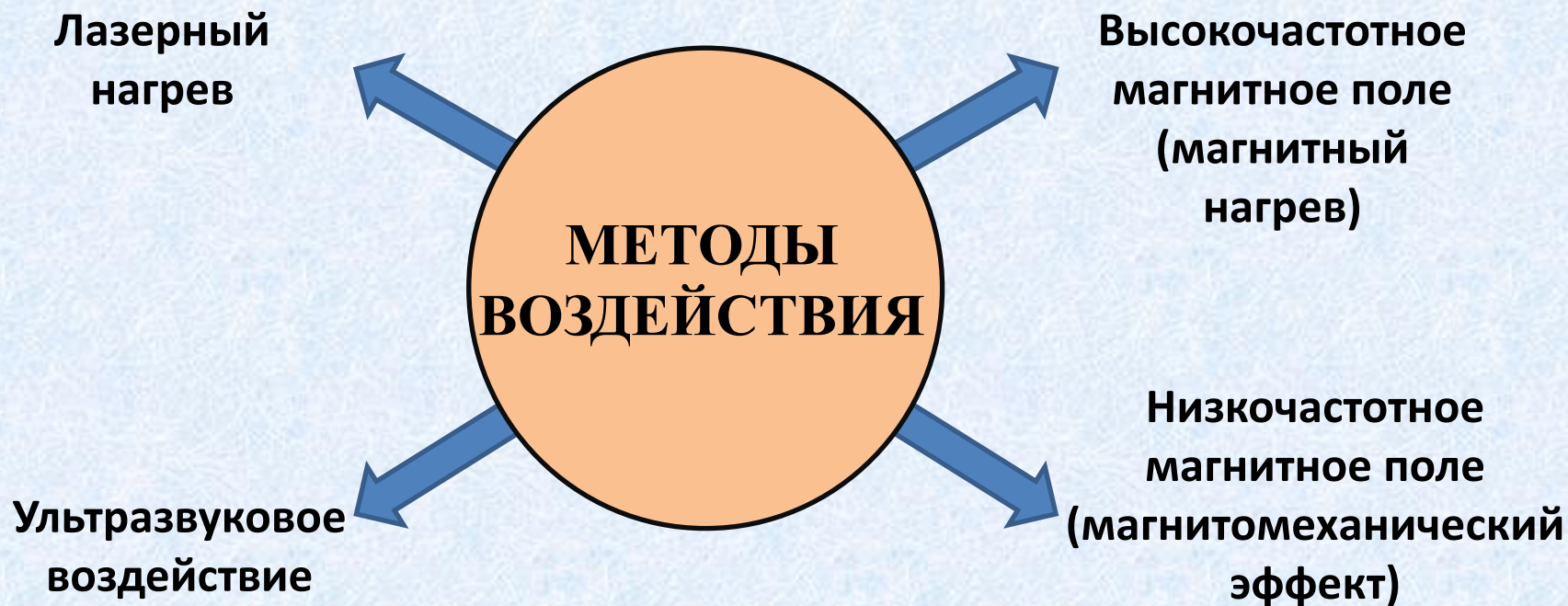


# Высвобождение из полиэлектролитных капсул



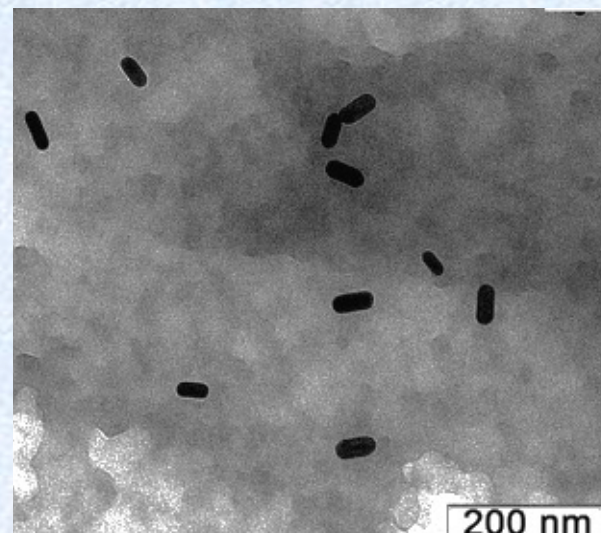
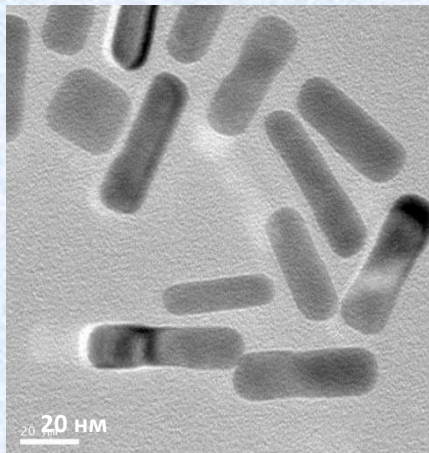
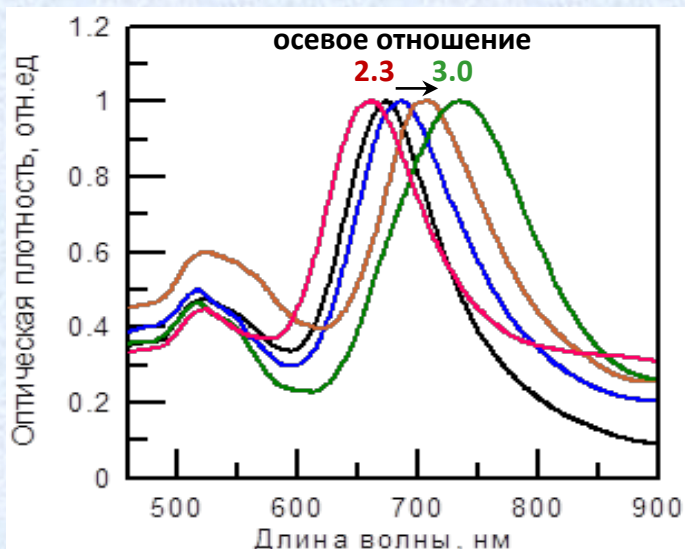
A. G. Skirtach, A. M. Yashchenok, H. Moehwald, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12736.

# Физические методы изменения проницаемости оболочки



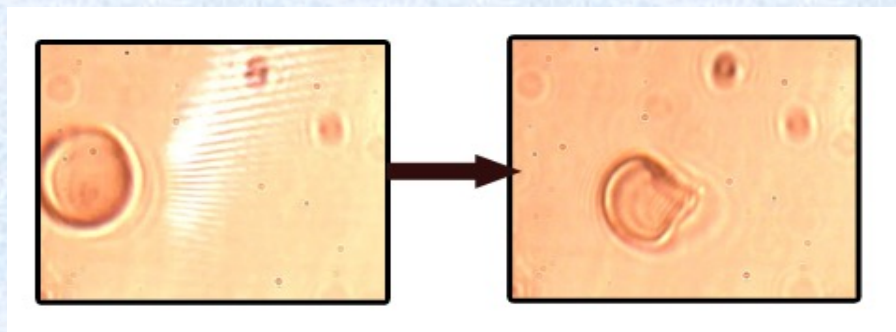
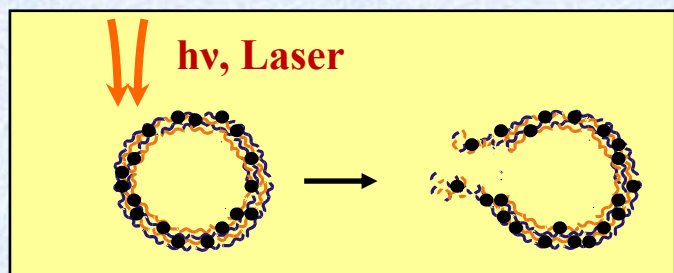
# Модификация капсул адсорбцией плазмонно-резонансных наночастиц для разрушения оболочек воздействием лазерного излучения

Наностержни Au



Оболочка состава (ПАГ/ПСС)<sub>4</sub>ПАГ/Au

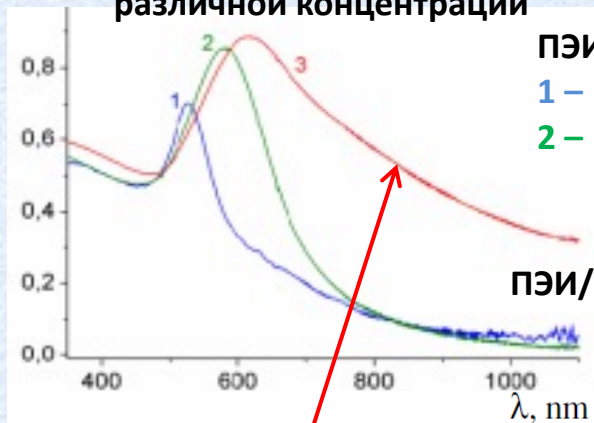
Букреева Т.В., Парахонский Б.В., Марченко И.В. и др.  
*Российские нанотехнологии*. 2008. 3 (1-2), 88





# Модификация капсул адсорбцией плазмонно-резонансных наночастиц для разрушения оболочек воздействием лазерного излучения

Сферические наночастицы Au различной концентрации



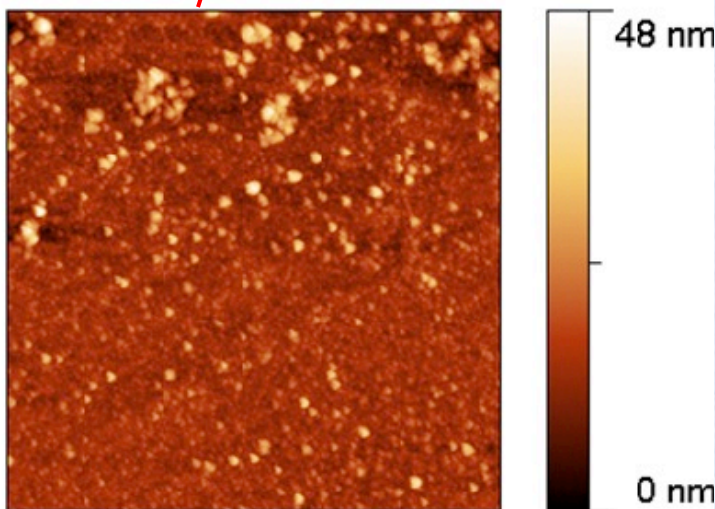
ПЭИ/ПСС/ПДАДМАХ/ПСС/Au

1 –  $10^{11}$  частиц/см<sup>3</sup>

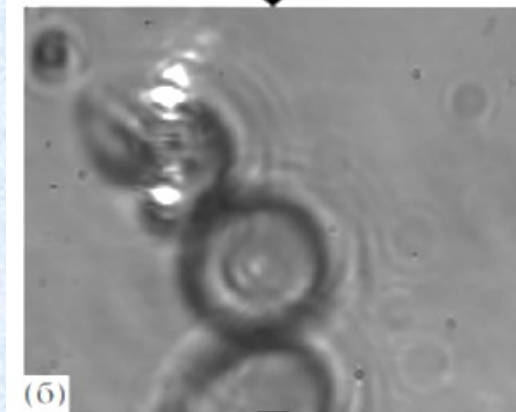
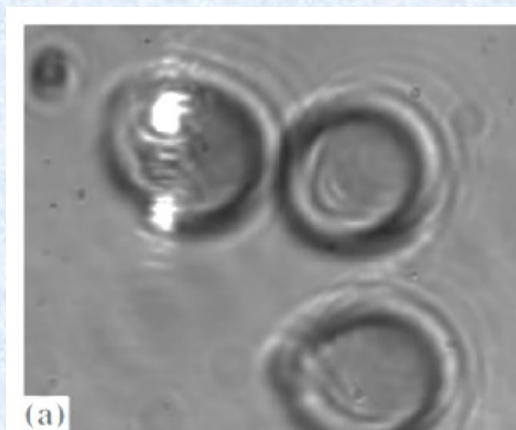
2 –  $10^{14}$  частиц/см<sup>3</sup>

3 –  $10^{15}$  частиц/см<sup>3</sup>

ПЭИ/(ПСС/ПДАДМАХ/ПСС/Au)<sub>2</sub>



Воздействие лазера с длиной волны 830 нм (мощность 47 мВт)



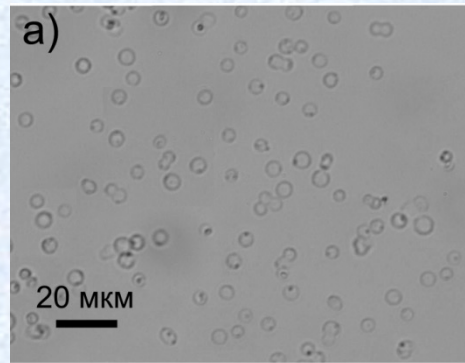
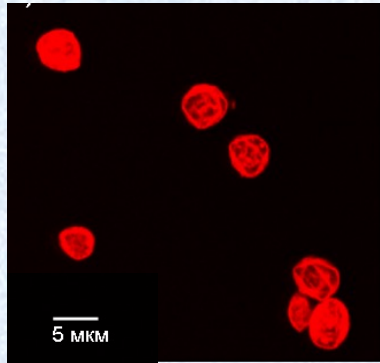
(ПАГ/ПСС)<sub>6</sub>ПАГ/  
ПСС+Ag/ПАГ/  
ПСС

I. Marchenko, A. Yashchenok, S. German, O. Inozemtseva, D. Gorin, T. Bukreeva et al. *Polymers*. 2010. 2, 690

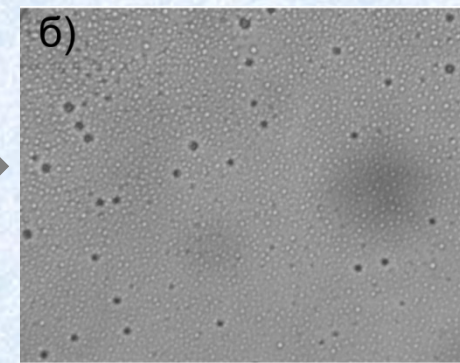
Букреева Т.В. Парахонский Б.В., Скиртач А.Г. и др. *Кристаллография*. 2006. 51 (5), 920

# Модификация полиэлектролитных капсул красителями для дистанционного разрушения оболочек под действием лазерного излучения

## Родамин 6Ж (Р6Ж)



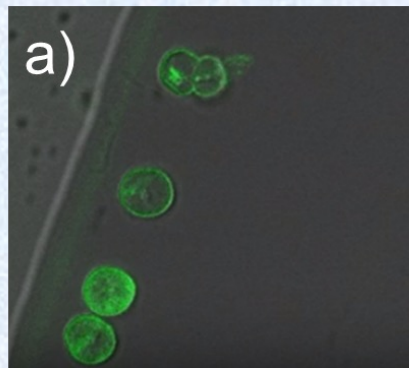
$\lambda = 532 \text{ нм}$   
10 нс, 10 Гц



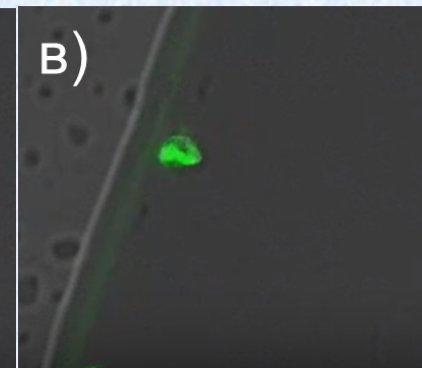
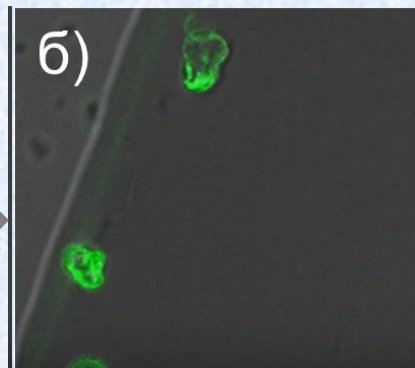
И.В. Марченко,  
Г.С. Плотников,  
А.Н. Баранов,  
А.М. Салецкий,  
Т.В. Букреева.  
*Коллоидный журнал.* 2016.  
78 (2), 163

$(\text{ПДАДМАХ/ПСС})_2/\text{Р6Ж}/(\text{ПДАДМАХ/ПСС})_2/\text{Р6Ж}/(\text{ПДАДМАХ/ПСС})_2$

## Тетра-5,14,23,32-фенил-2,3-нафталоцианин ванадила (НЦ)



$\lambda = 800 \text{ нм}$   
50 циклов сканирования  
140 фс, 80 МГц

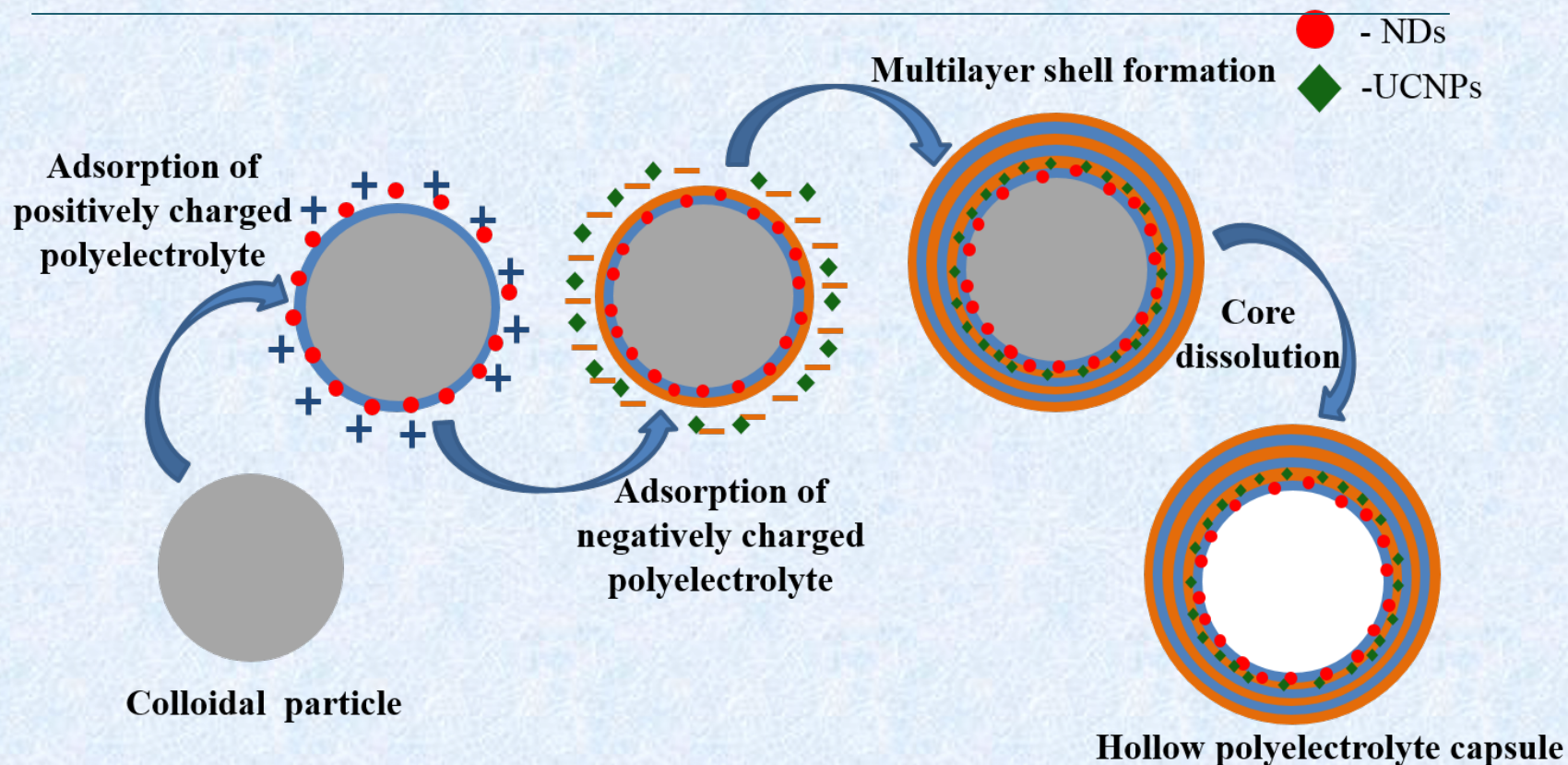


И.В. Марченко,  
Т.Н. Бородина,  
Д.Б. Трушина, ...  
А.М. Салецкий,  
А.В. Рябова,  
Т.В. Букреева.  
*Коллоидный журнал.* 2018.  
80 (4), 416

$(\text{ПДАДМАХ/ПСС})_2/\text{НЦ}/(\text{ПДАДМАХ/ПСС})_2$

Локальное возбуждение колебательных мод в полимерной оболочке, ее неоднородный нагрев и значительная деформация

# Схема формирования нанокомпозитных полиэлектролитных капсул с наноалмазами и нанофосфорами



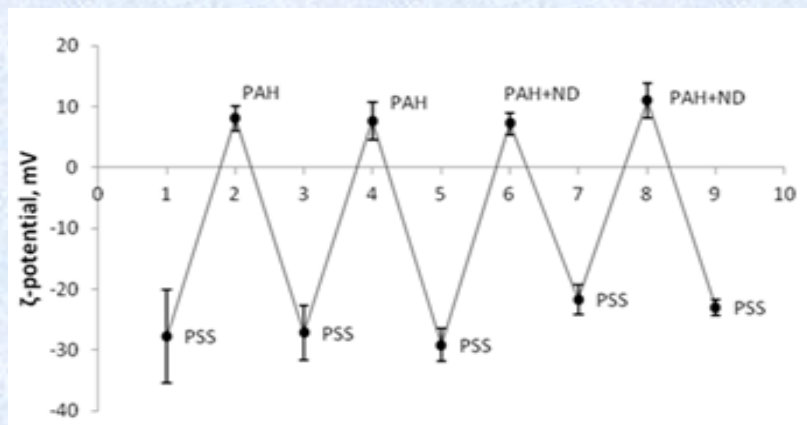
**Ядро:**

Частицы  $\text{CaCO}_3$

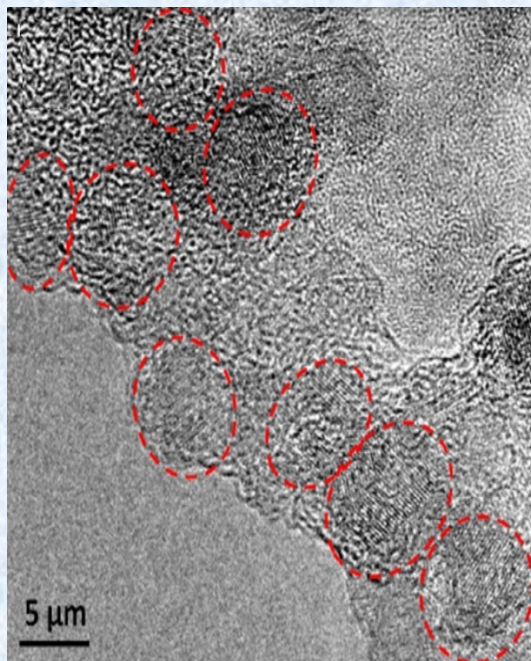
**Состав оболочки:**

Полистиролсульфонат натрия (PSS)

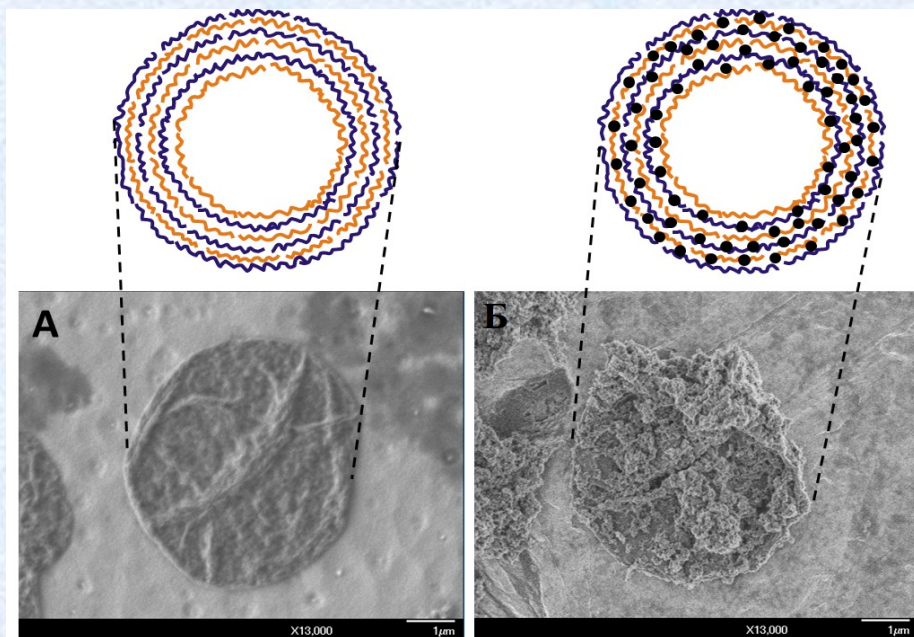
Полиаллиламин гидрохлорид (ПАН)



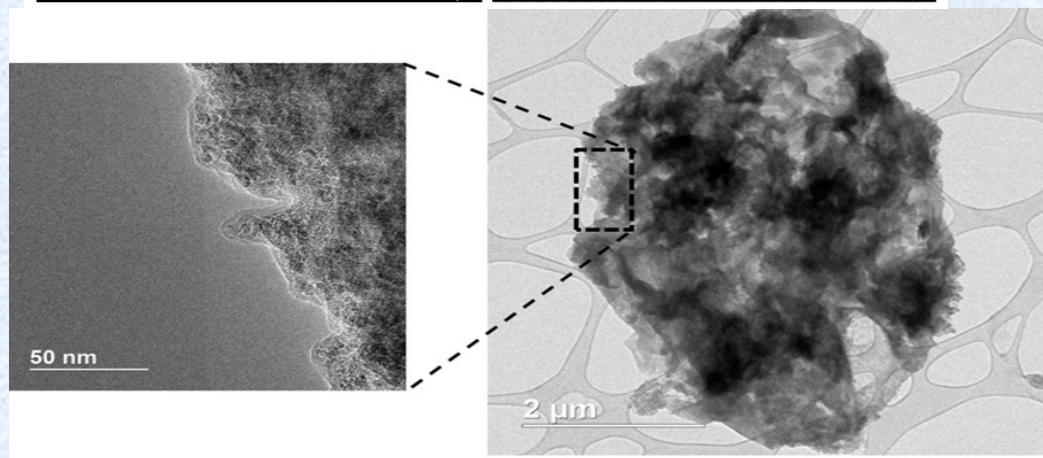
# Полиэлектролитные капсулы с наноалмазами в оболочке



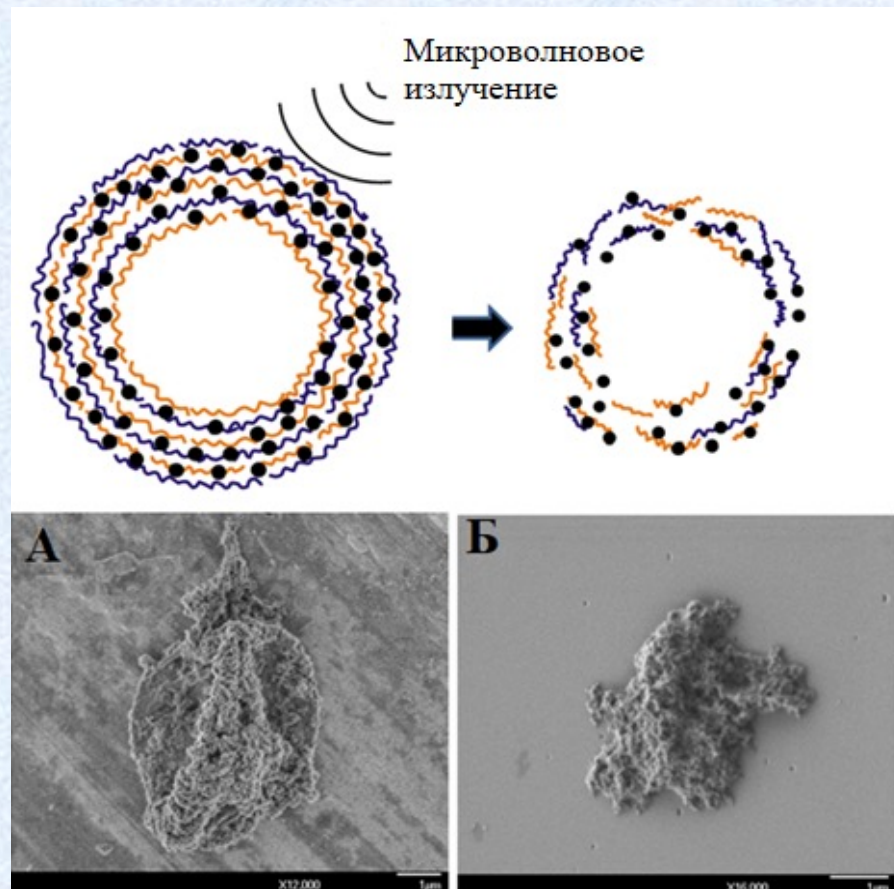
ПЭМ-изображения  
оболочки капсул



СЭМ-  
изображения  
капсул



# Микроволновое воздействие

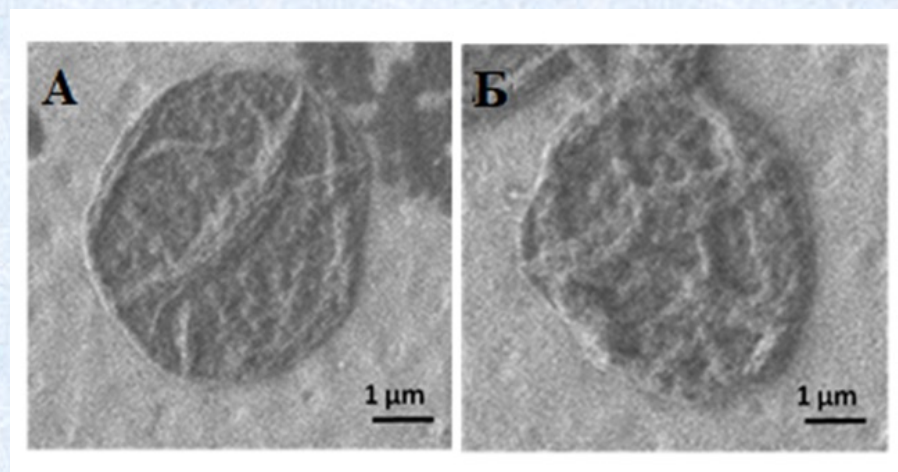


СЭМ изображения капсул с нанодиамазами до (А) и после микроволнового воздействия (Б)

Параметры микроволнового воздействия:

Частота – 2,45 ГГц;

Время – 10 минут

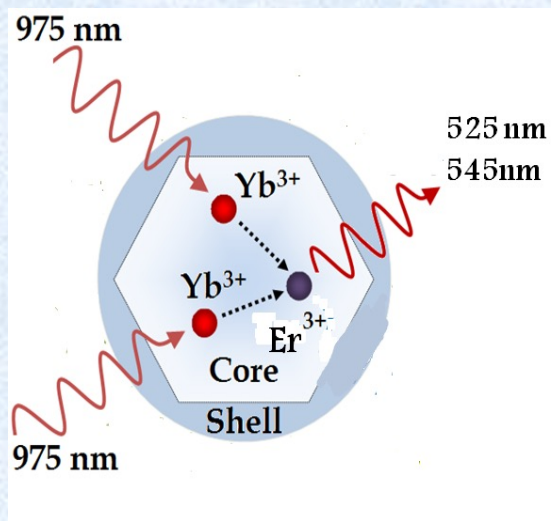


СЭМ изображения капсул без нанодиамазов до (А) и после (Б) микроволнового воздействия

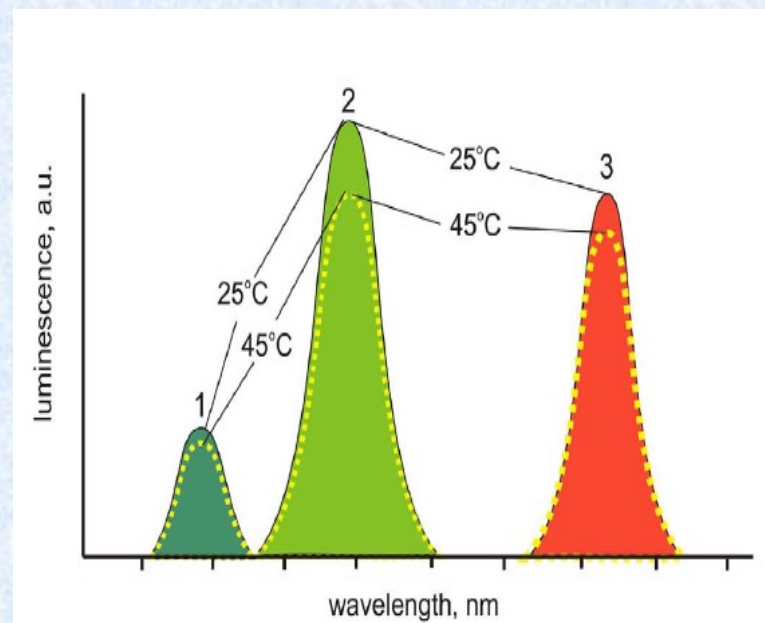
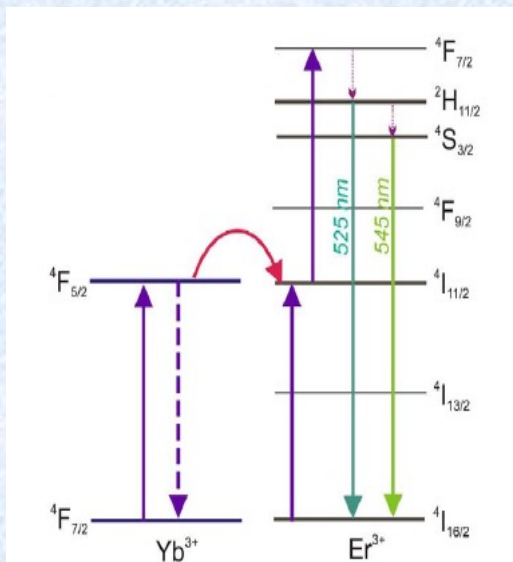
T. Borodina, D. Trushina, V. Artemov, T. Bukreeva, D. Shchukin. Modification of the polyelectrolyte capsule shell by nanodiamonds for remote microwave opening // *Materials Letters*. 2019. V. 251. P. 81-84.

# Апконверсионные наночастицы

Локальное измерение температуры оболочек капсул в режиме реального времени

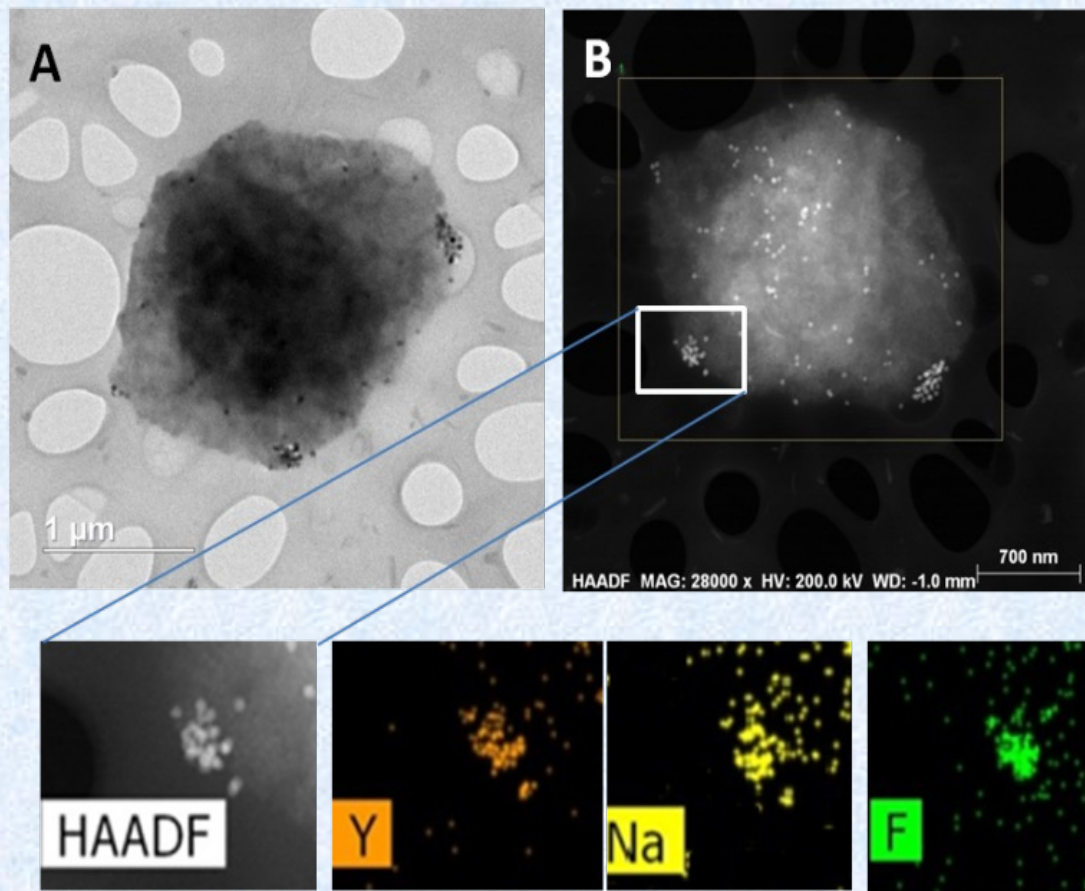


$\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$



Зависимость соотношения интенсивности линий  $\text{Er}^{3+}$  не зависит от изменения интенсивности возбуждающего лазерного излучения, что делает апконверсионные наночастицы идеальными люминесцентными сенсорами для измерения температуры.

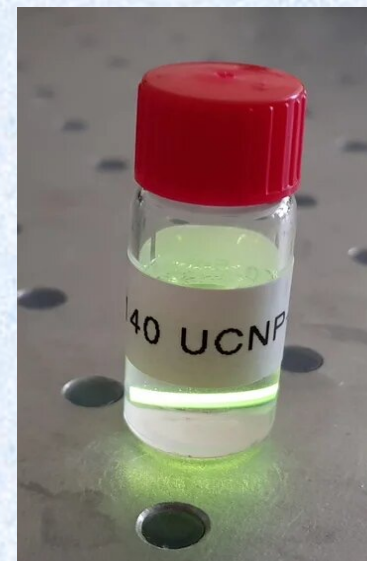
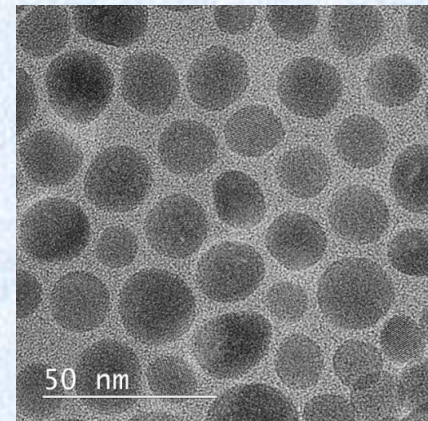
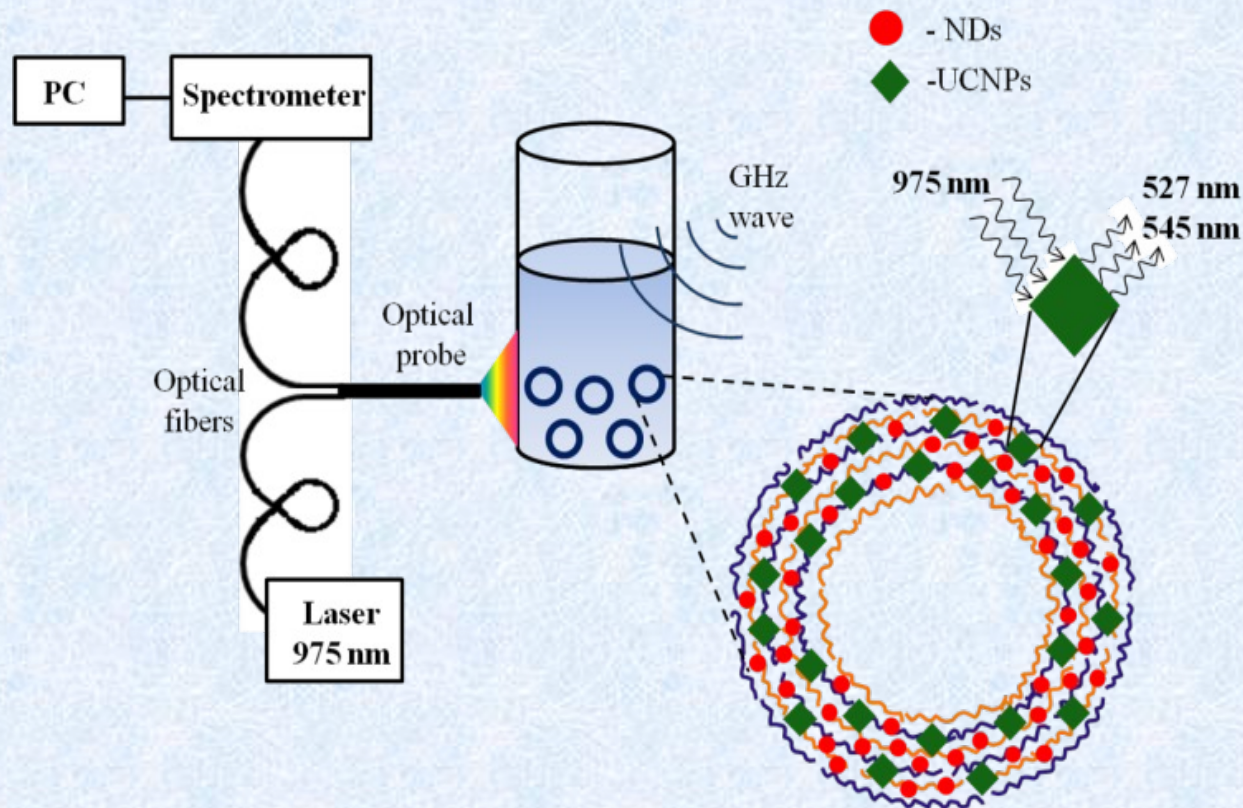
# МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ КАПСУЛ НАНОФОСФОРАМИ



ПЭМ изображения капсулы с наноалмазами и нанофосфорами в оболочке

# Локальное измерение температуры оболочек капсул во время СВЧ воздействия в режиме реального времени с целью доказательства более интенсивного нагрева капсул с нанодиами

Схема измерения локальной температуры в оболочке капсулы за счет фотолуминесценции апконверсионных наночастиц.



T. Borodina, D. Yurina, A. Sokovikov, D. Karimov, T. Bukreeva, E. Khaydukov, D. Shchukin. *Polymer*. 212 (2021) 123299.



# Демонстрация более интенсивного нагрева оболочек капсул с нанодIAMAZAMI

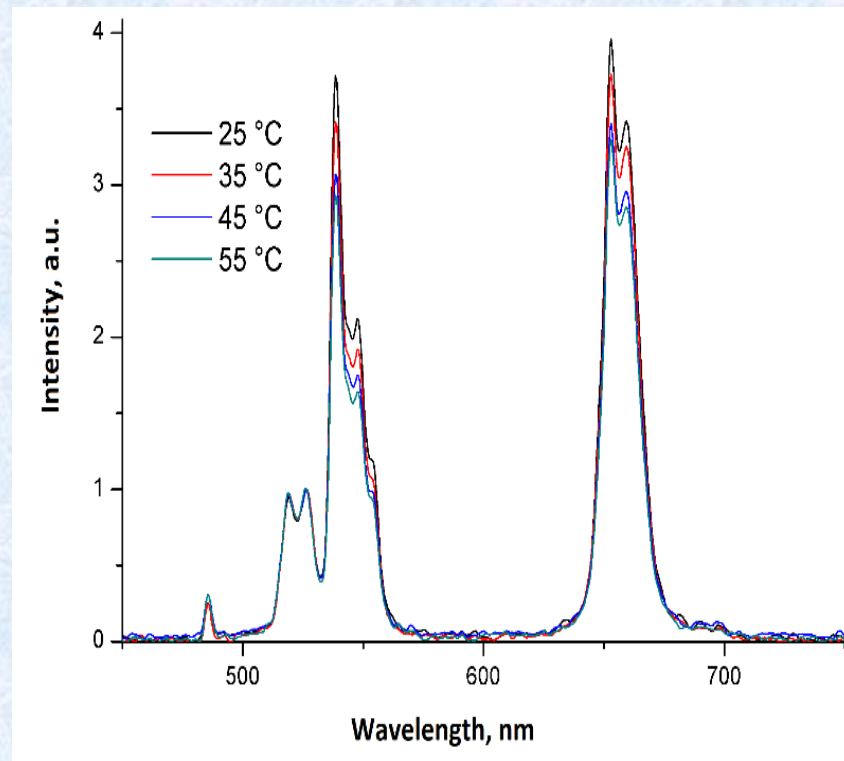
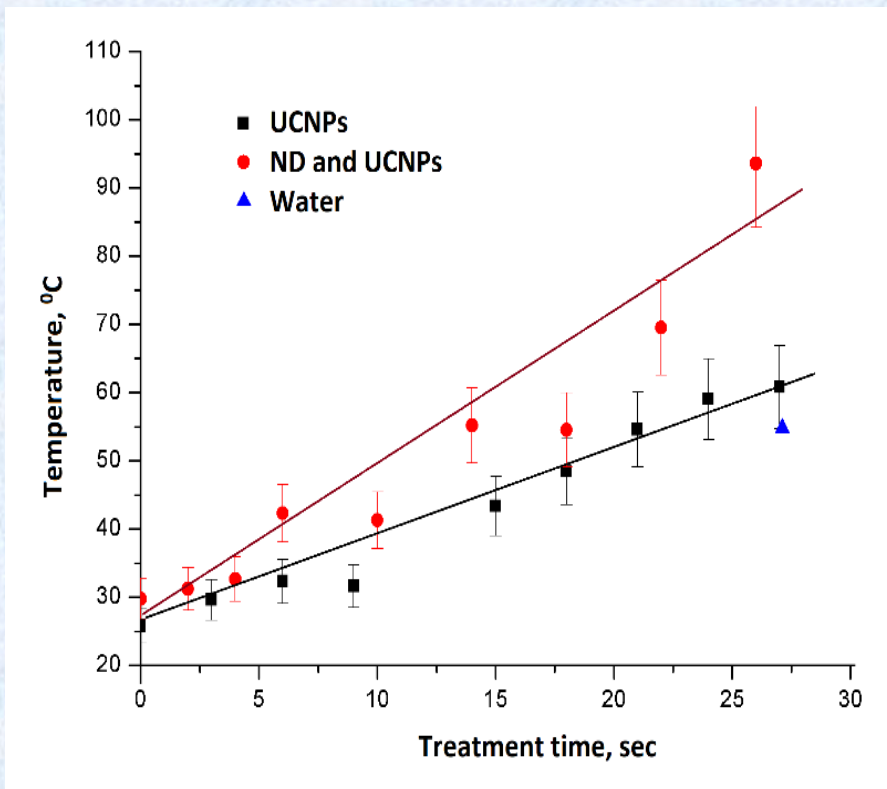
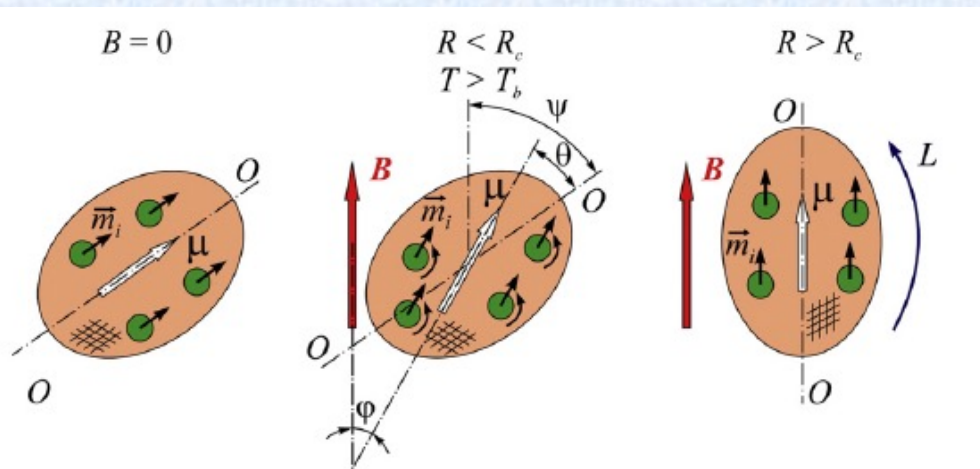


График зависимости температуры от времени воздействия микроволновым излучением

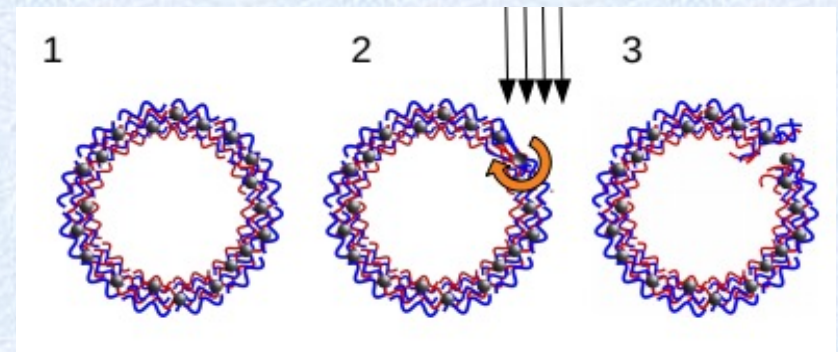
Более активный рост температуры в оболочках микрокапсул достигается за счет внедрения нанодIAMAZAMI.

# Магнитомеханический эффект



1. Полиэлектrolитная капсула с магнитными наночастицами в оболочке
2. Воздействие низкочастотного магнитного поля
3. Деформированная оболочки капсулы

При взаимодействии низкочастотного магнитного поля с магнитными наночастицами может возникать Неелевская релаксация или Брауновская релаксация. При Брауновской релаксации энергия магнитного поля преобразуются во вращательное движение МНЧ.

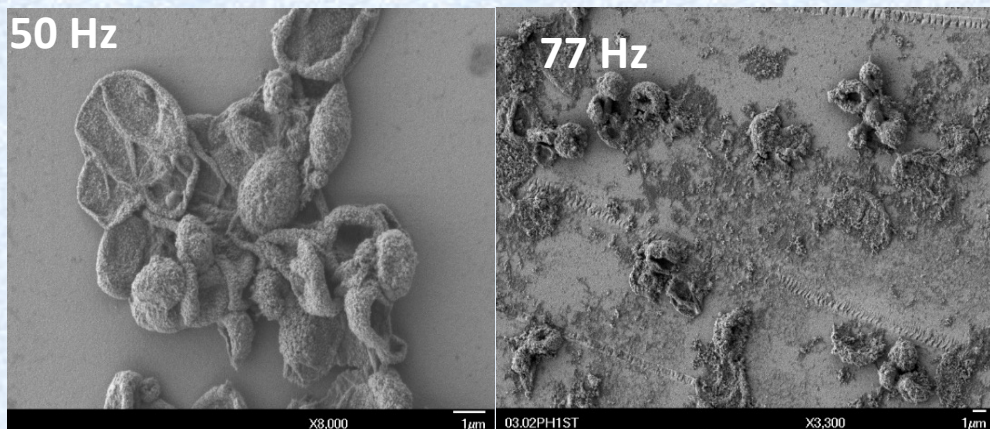
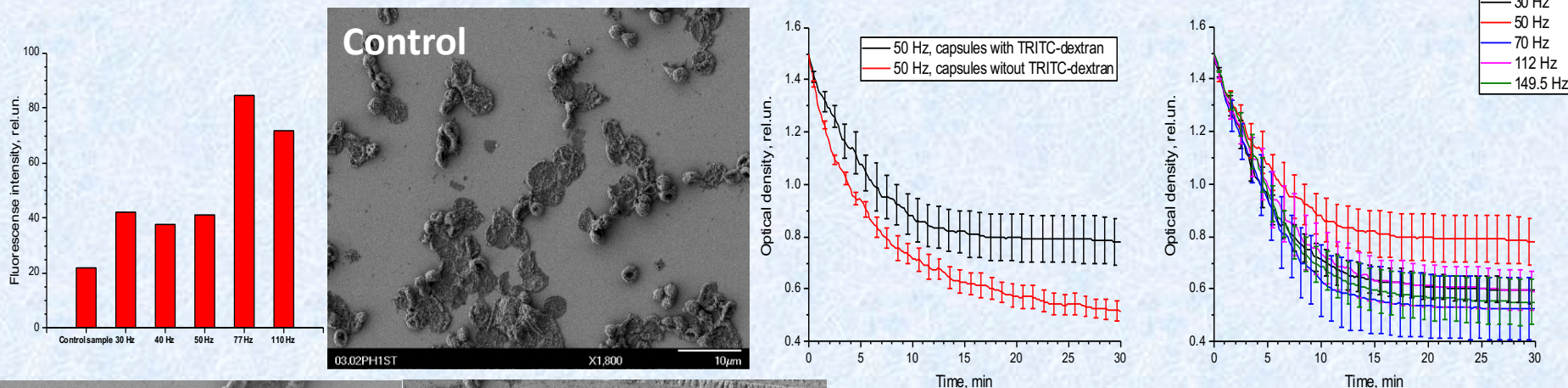


Golovin Y. I. et al. **Towards nanomedicines of the future: Remote magneto-mechanical actuation of nanomedicines by alternating magnetic fields** //Journal of Controlled Release. – 2015. – Т. 219

# Воздействие низкочастотным магнитным полем

Достигнуто разрушение оболочки полиэлектролитных капсул при воздействии полем с частотой 77 Гц. Это подтверждается данными СЭМ и анализом флуоресценции супернатантов после облучения

*In situ* получены кривые изменения оптической плотности под действием низкочастотного магнитного поля. Сравнивая кинетику для капсул с инкапсулированным веществом и без него, показано наибольшее высвобождение при поле с частотой 50 Гц.



I.A. Burmistrov, M.M. Veselov, A.V. Mikheev, T.N. Borodina, T.V. Bukreeva... D.B. Trushina *Pharmaceutics*. 2022. V. 14. 65

A.V. Михеев, И.А. Бурмистров... Т.В. Букреева, Д.Б. Трушина. // Поверхность. Рентгеновские, Синхротронные и Нейтронные Исследования. 2022. Вып.1.С. 10-17

# Недостатки физических методов изменения проницаемости оболочки

(с точки зрения безопасности и возможности реализации)

Ультразвук	Лазерный нагрев	Высокочастотное магнитное поле	Низкочастотное магнитное поле
Высокие мощности ультразвука	<ul style="list-style-type: none"><li>Низкое проникновение лазерного излучения</li><li>Необходимость контролировать температуру</li></ul>	Необходимость контролировать температуру	???

**Спасибо за внимание!**