

УДК 546.05

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ БИОКОМПОЗИТА $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ 5-ФТОРУРАЦИЛА

© 2024 г. О. О. Шичалин<sup>а</sup>, \*, О. В. Капустина<sup>а</sup>, З. Э. Корнакова<sup>а</sup>,  
С. С. Грибанова<sup>а</sup>, В. Ю. Майоров<sup>а</sup>, А. Н. Федорец<sup>а</sup>, А. О. Лембиков<sup>а</sup>,  
В. В. Васильева<sup>а</sup>, И. Ю. Буравлев<sup>а</sup>, В. И. Апанасевич<sup>б</sup>, Е. К. Папынов<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Дальневосточный федеральный университет, п. Аякс, 10, о. Русский, Владивосток, 690922 Россия

<sup>б</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет,  
пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690922 Россия

\*e-mail: oleg\_shich@mail.ru

Поступила в редакцию 23.10.2023 г.

После доработки 24.01.2024 г.

Принята к публикации 24.01.2024 г.

Получен дисперсный биокomпозитный материал  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  путем обработки кальций-силикатного золя с добавкой 0.1, 0.3 и 0.7 моль  $\text{La}^{3+}$  в гидротермальных условиях. Методами РФА, РЭМ, ЭДС изучены состав, морфология и структура биокomпозита, определены продукты реакции ( $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{CaLa}_4(\text{SiO}_4)_3\text{O}$ ,  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$ ) в зависимости от концентрации  $\text{La}^{3+}$ . Изучены структурные характеристики порошков биокomпозита с различным содержанием  $\text{La}^{3+}$  методами БЭТ и DFT. Исследованы их сорбционные характеристики по отношению к 5-фторурацилу в зависимости от pH среды. Установлено, что максимальной сорбционной емкостью (0.768 мг/г при pH 3) обладает образец биокomпозита  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  с добавкой 0.3 моль  $\text{La}^{3+}$ . Дополнительно оценены биосовместимые свойства образцов биокomпозита в условиях их контакта с искусственной плазмой крови путем установления ключевых изменений в их составе, морфологии и структуре при образовании биоактивной фазы апатита на доступной поверхности образцов. Результаты перспективны для дальнейших исследований в области разработки новых сорбционных материалов, включая биоматериалы для адресной доставки лекарств, с потенциалом практического применения.

*Ключевые слова:* силикат кальция, неорганический композит, сорбент, доставка лекарств, гидротермальные условия синтеза

DOI: 10.31857/S0044457X24040024, EDN: ZZDPRA

### ВВЕДЕНИЕ

Соединение 5-фторурацил является широко распространенным медицинским противоопухолевым препаратом и используется для лечения рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, желчных путей, головы и шеи, печени, шейки матки [1, 2]. 5-Фторурацил, как и все химиотерапевтические препараты, является токсичным соединением, подавляющим пролиферацию раковых клеток. Его использование основано на достижении пораженного органа через кровоток [3]. В связи с этим данный препарат, к сожалению, влияет и на здоровые клетки и организм в целом, вызывая такие побочные эффекты, как нарушения сердечно-сосудистой и почечной системы, изменения липидного профиля, невропатии, когнитивные нарушения, изменения в структуре мозга, костной ткани [4–8] и др. Долгое время

неизбирательное разрушение клеток и токсичные побочные эффекты химиотерапевтических препаратов были единственным доступным подходом к лечению метастатического рака.

С появлением новых методов направленной доставки лекарств стратегия лечения стала более эффективной и специфичной. Такие доставщики лекарств, как дендримеры, полимерные, углеродные и магнитные наночастицы, а также другие органические и неорганические материалы, используются для доставки препаратов к пораженным органам через кровоток, в результате хирургического вмешательства и другими методами [9, 10]. Эти материалы взаимодействуют с лекарством и удерживают его, позволяя освободить препарат в нужном месте. После этого носитель выводится из организма или растворяется без негативных последствий. Такой подход минимизирует токсичное воздействие

лекарств на здоровые ткани и органы, что снижает негативное воздействие на весь организм.

5-Фторурацил существует в четырех различных формах и обладает двумя потенциальными центрами депротонирования. Таутомерный изомер является наиболее стабильным и служит основой для анализа протонированных и депротонированных форм 5-фторурацила. Благодаря наличию отрицательных функциональных групп и компактно-му размеру молекулы, 5-фторурацил эффективно сорбируется на активных центрах неорганических носителей и имеет способность проникать в поры материалов [11–14]. Это демонстрирует потенциал 5-фторурацила для использования в направленной доставке лекарств с использованием неорганических носителей.

В качестве неорганических носителей, которые широко исследуются для доставки препаратов, включая 5-фторурацил, следует указать фосфаты кальция, особенно гидроксилapatит (ГАП), а также его композитные формы [15–19]. Это объясняется полной биосовместимостью указанных систем с живым организмом [20, 21] и их способностью освобождать препарат продолжительное время. Механизм связывания 5-фторурацила с фосфатами кальция заключается в его интеркаляции в носитель путем анионного обмена и адсорбции на поверхности матрицы за счет электростатического притяжения между ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и 5-фторурацила, особенно в условиях депротонирования последнего [22]. Кроме того, способность носителя сорбировать лекарственные препараты зависит от его структуры, включая пористость и размер частиц. Носитель является биологически совместимым соединением с определенными физико-химическими характеристиками и свойствами.

На основании вышесказанного нами ранее доказана эффективность использования биосовместимого и биорезорбируемого силиката кальция (воластонита) в качестве потенциального носителя для 5-фторурацила [23], однако отмечено, что сорбционная емкость воластонита ограничена по отношению к насыщению 5-фторурацилом. Это связано с ограниченной величиной нескомпенсированного положительного заряда на поверхности воластонита, что требует модификации или изменения состава его поверхности.

Цель настоящей работы – синтез бикоомпозитного материала на основе силиката кальция, допированного ионами  $\text{La}^{3+}$  в разной концентрации, который способен обеспечить избыточный положительный заряд на поверхности неорганического носителя для эффективной сорбции

5-фторурацила. Использование  $\text{La}^{3+}$  в качестве допирующего элемента для синтеза биоматериалов целесообразно, так как обусловлено биосовместимостью данного металла [21, 24].

Синтетический материал может быть очень перспективным для использования в качестве неорганического доставщика химиотерапевтического препарата, полученного простым способом на основе доступного сырья.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве реактивов использовали хлорид кальция ( $\text{CaCl}_2$ ), метасиликат натрия ( $\text{NaSiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), нитрат лантана ( $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ), тетраборат натрия ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), хлорид калия (KCl), гидрофосфат калия ( $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ), хлорид магния ( $\text{MgCl}_2$ ), хлорид кальция ( $\text{CaCl}_2$ ), сульфат натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), *трис*(гидроксиэтил)аминометан (ТРИС, ООО “НеваРеактив”, Россия), 5-фторурацил (5-ФУ, ООО “ЛЭНС-Фарм”).

Синтез силиката кальция, допированного  $\text{La}^{3+}$ , проводили по следующей методике: 100 мл 1 М раствора  $\text{NaSiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  смешивали с 90 мл 1 М раствора  $\text{CaCl}_2$  и добавляли 10 мл 1 М раствора  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ . Полученный кальций-силикатный золь помещали в гидротермальный реактор объемом 250 мл и нагревали при температуре  $150^\circ\text{C}$  с выдержкой в течение 6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали через фильтр “синяя лента”, промывали дистиллированной водой от хлорид-ионов до нейтральной реакции на лакмус и сушили при  $100^\circ\text{C}$  на воздухе в течение 30 мин. Высушенный порошок прокалывали в муфельной печи при  $800^\circ\text{C}$  со скоростью

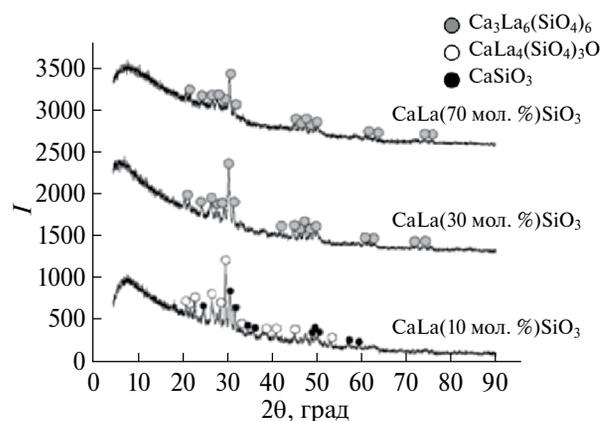
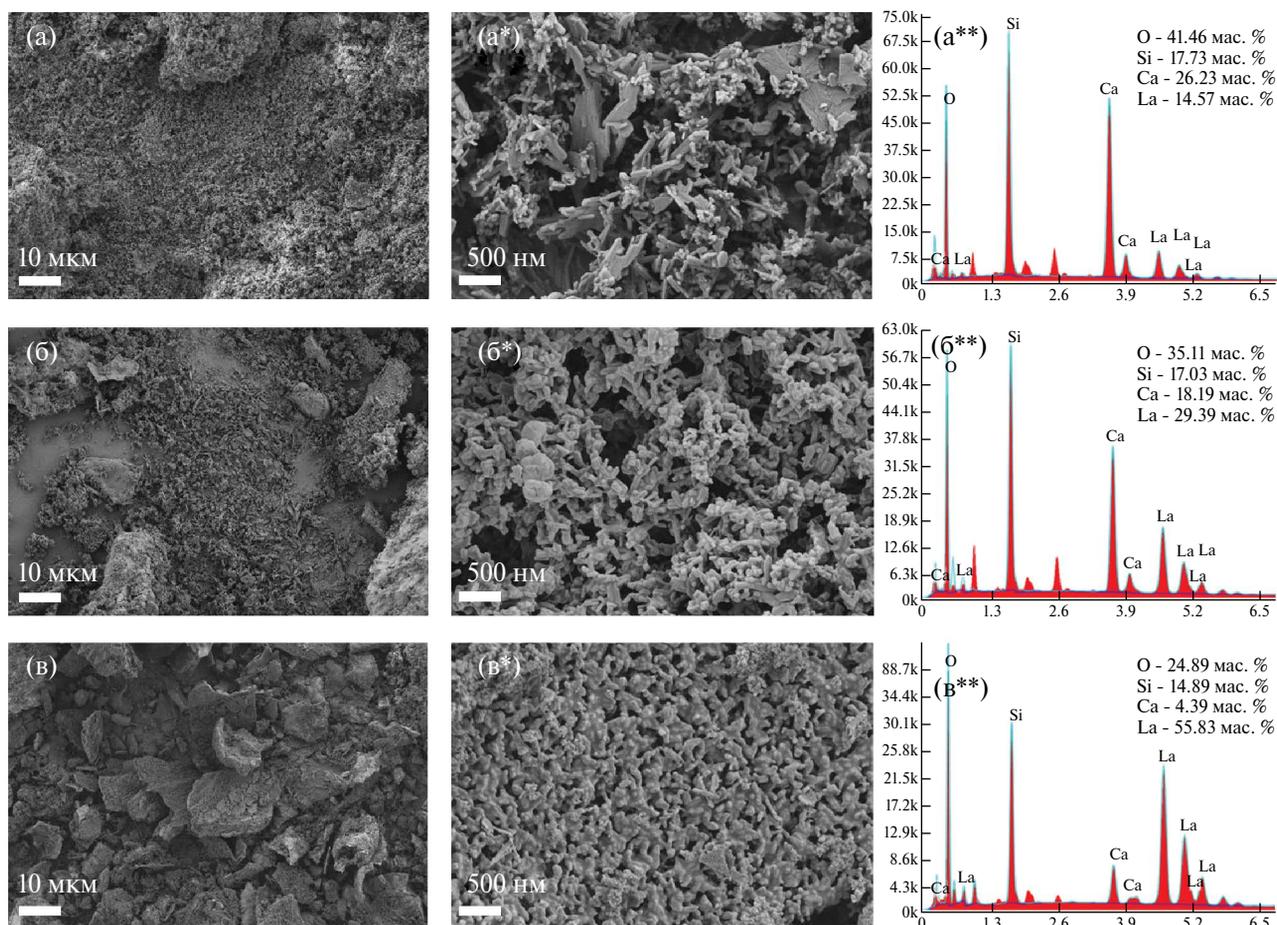


Рис. 1. Дифрактограммы образцов биокомпозиата, допированного ионами  $\text{La}^{3+}$  с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль.



**Рис. 2.** РЭМ-изображения (а–в\*) и ЭДС-спектры (а\*\*–в\*\*) образцов биокомпозита, допированного ионами  $\text{La}^{3+}$  с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль.

нагрева 10 град/мин и выдержкой при максимальной температуре в течение 1 ч.

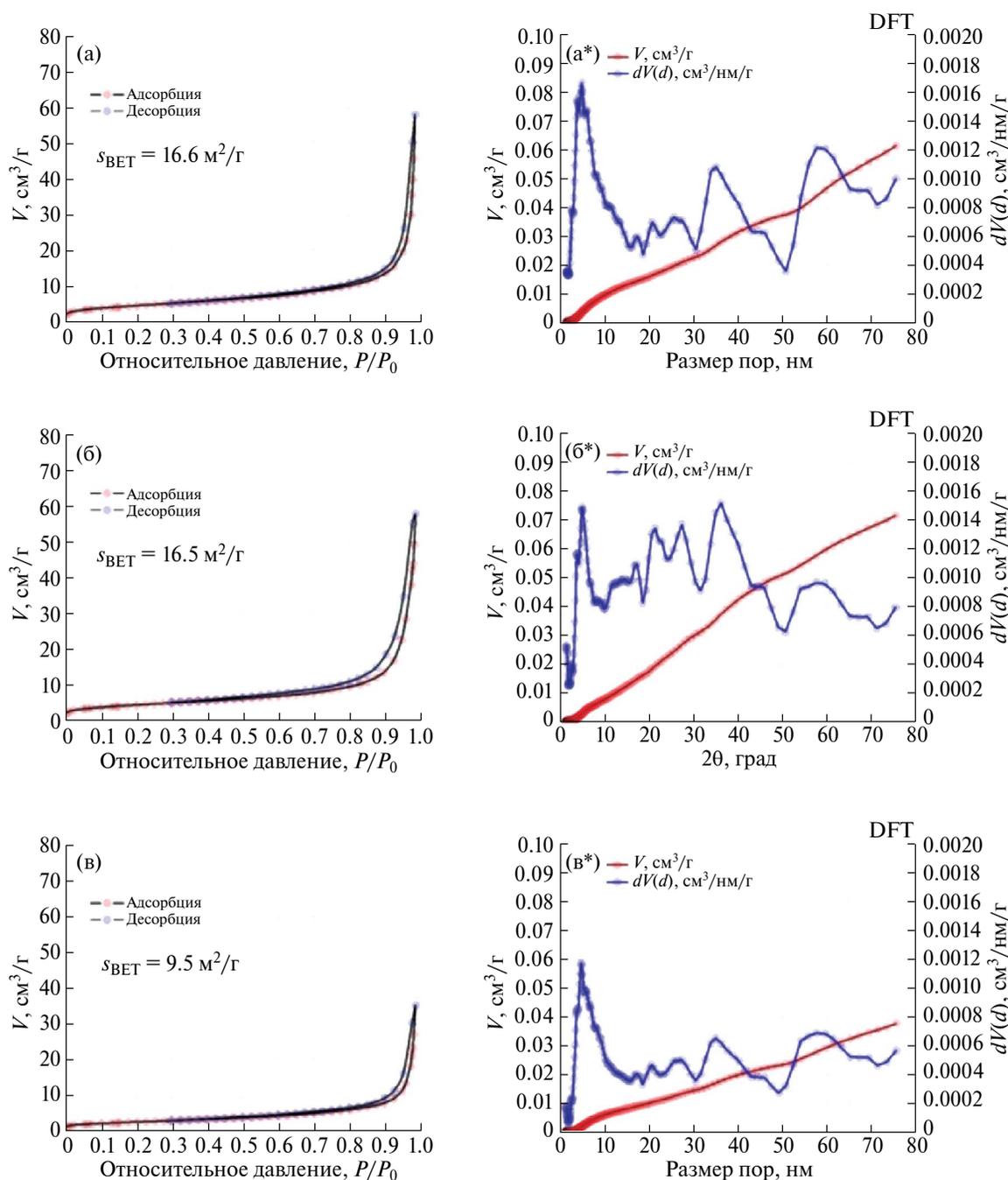
Последующие синтезы с увеличением содержания  $\text{La}^{3+}$  проводили по аналогичной методике с повышением количества вводимого в синтез 1 М раствора  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$  (30 и 70 мл).

**Методы исследования.** Идентификацию фаз полученных образцов осуществляли с помощью рентгенофазового анализа (РФА) ( $\text{CuK}_\alpha$ -излучение, Ni-фильтр, средняя длина волны ( $\lambda$ ) 1.5418, диапазон углов съемки  $10^\circ$ – $80^\circ$ , шаг сканирования  $0.02^\circ$ , скорость регистрации спектров 5 град/мин) на рентгеновском дифрактометре Colibri (Буревестник, Россия). Определение удельной поверхности проводили на приборе Autosorb-iQ-MP (Quantochrome, США) методом физической адсорбции азота при температуре 77 К, данные обсчитывали по методу БЭТ и DFT. Изображения поверхности образцов были получены с помощью растровой электронной микроскопии (РЭМ) на приборе Ultra 55 (Carl Zeiss,

Германия) с приставкой для энергодисперсионного микроанализа (ЭДС) Bruker (Германия).

**Методика определения сорбционной емкости.** В сосуд емкостью 10 мл помещали 100 мг сорбента и 10 мл раствора 20 мг/л 5-фторурацила. Сорбционную систему перемешивали в течение 3 сут. Остаточное содержание препарата определяли фотометрическим методом по градуировочному графику с помощью спектрофотометра UV mini-1240 (Shimadzu, Япония) при максимуме светопоглощения для 5-фторурацила 268 нм.

**Методика оценки биосовместимости.** В плоском пластиковом контейнере объемом 1 л на магнитной мешалке готовили раствор искусственной плазмы крови (ИПК) объемом 700 мл путем растворения солей в следующем порядке: NaCl (7.996 г),  $\text{NaHCO}_3$  (0.350 г), KCl (0.224 г),  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0.228 г),  $\text{MgCl}_2$  (0.256 г),  $\text{CaCl}_2$  (0.278 г),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (0.071 г),  $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$  (6.057 г). Последний реагент (ТРИС) добавляли постепенно



**Рис. 3.** Изотермы низкотемпературной (77 К) адсорбции–десорбции азота и распределение пор по размерам по модели DFT для образцов биокompозита, допированного ионами  $\text{La}^{3+}$  с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль.

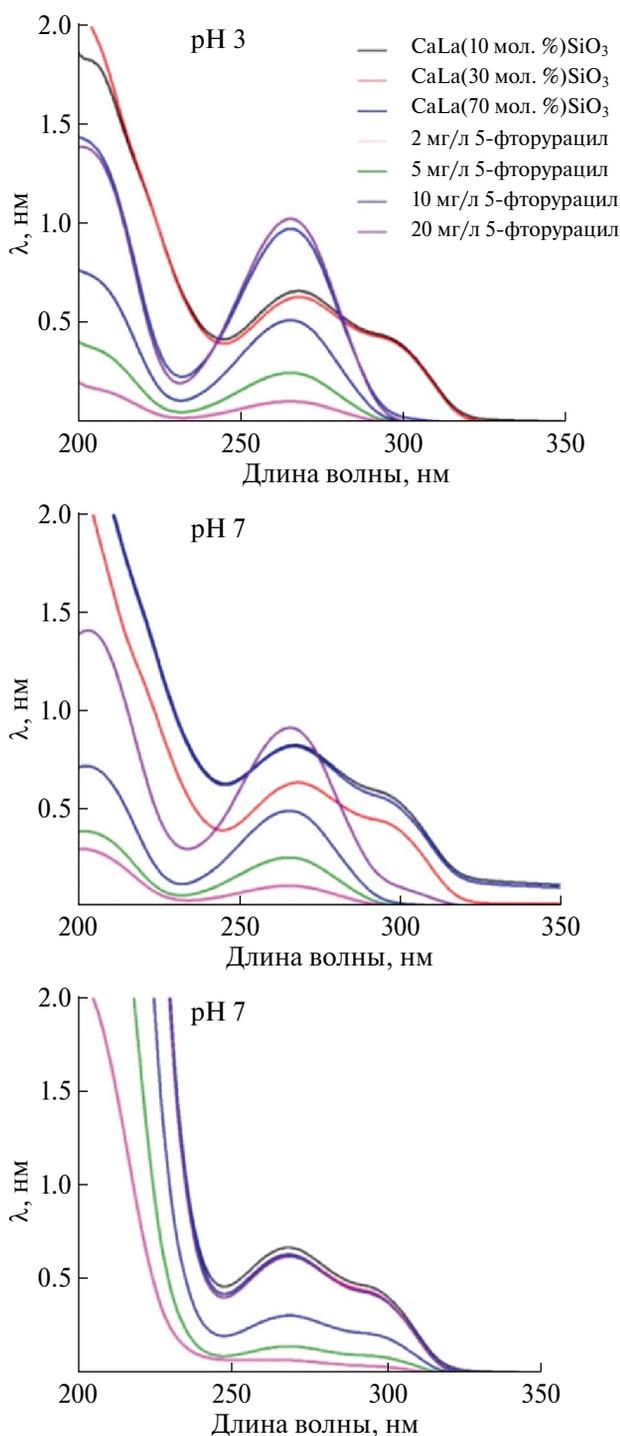
во избежание помутнения раствора. Величину рН раствора регулировали в пределах 7.4 добавлением 1 М раствора  $\text{HCl}$ . Объем полученного раствора ИПК доводили до метки 1000 мл. Раствор хранили в пластиковой бутылке при температуре  $4^\circ\text{C}$ .

Каждый образец керамики массой 500 мг помещали в 50 мл данного раствора, температуру которого поддерживали постоянной в термостате при

$37.5^\circ\text{C}$  и выдерживали в течение 7 сут. Смену раствора осуществляли каждые 2 сут.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента из силикат-кальциевого золя с различной концентрацией ионов  $\text{La}^{3+}$  в гидротермальных условиях были синтезированы



**Рис. 4.** Спектры светопоглощения калибровочных растворов и раствора в присутствии синтезированного биокомпозита, допированного ионами  $\text{La}^{3+}$  с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль.

образцы дисперсного биокомпозита. Методом РФА (рис. 1) установлено, что фазообразование зависит от концентрации ионов  $\text{La}^{3+}$  в составе исходного золя. В частности, при концентрации

$\text{La}^{3+}$  в пределах 0.1 моль формируется смесь кристаллических фаз волластонита  $\text{CaSiO}_3$  (PDF: 84-655, пр. гр.  $P21/a$ , параметры решетки  $a = 15.42400 \text{ \AA}$ ,  $b = 7.32400 \text{ \AA}$ ,  $c = 7.06920 \text{ \AA}$ ) и его замещенной формы  $\text{CaLa}_4(\text{SiO}_4)_3\text{O}$  (PDF: 27-78, пр. гр.  $P63/m$ ,  $a = b = 9.678 \text{ \AA}$ ,  $c = 7.155 \text{ \AA}$ ). Повышение концентрации  $\text{La}^{3+}$  до 0.3 моль сопровождается образованием фазы  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  (PDF: 27-78, пр. гр.  $P63/m$ ,  $a = b = 9.678 \text{ \AA}$ ,  $c = 7.155 \text{ \AA}$ ), которая остается неизменной при дальнейшем повышении содержания  $\text{La}^{3+}$  до 0.7 моль.

На РЭМ-изображениях (рис. 2) видно, что образцы биокомпозита имеют наноструктурированный неорганический каркас с высокой открытой пористостью. С увеличением содержания  $\text{La}^{3+}$  происходит изменение морфологии поверхности образцов. Структура становится менее пористой и более плотной. Очевидно, данный эффект связан с образованием новой фазы  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$ , что коррелирует с результатами РФА (рис. 1). Увеличение содержания  $\text{La}^{3+}$  в составе образцов подтверждается ЭДС-спектрами и соответствует методике синтеза.

Изотермы адсорбции–десорбции азота (рис. 3) для образцов биокомпозита имеют смешанный тип кривых. Незначительный сорбционный гистерезис указывает на наличие некоторого количества мезопор в объеме образцов и относит кривые к II типу по классификации ИЮПАК. При этом общая форма кривых соответствует IV типу и указывает на наличие макропор. Форма петли капиллярно-конденсационного гистерезиса соответствует типу кривых H1, характерному для корпускулярной пористой структуры, образованной сферическими и цилиндрическими взаимосвязанными порами. Результаты расчета по модели DFT подтверждают присутствие мезопор и макропор в исследуемых образцах (рис. 5а\*–5в\*). Установлено, что величина  $S_{\text{ВЕТ}}$  варьируется в пределах 9.5–16.6  $\text{м}^2/\text{г}$  и уменьшается с увеличением содержания  $\text{La}^{3+}$  в образцах биокомпозита.

В работе проведена оценка сорбционной емкости образцов синтезированного биокомпозита по отношению к 5-фторурацилу при различных значениях pH среды. При фотометрировании раствора 5-фторурацила наблюдается характеристический пик поглощения при длине волны 268 нм (рис. 4). Формирование батохромного сдвига на 3 нм может быть вызвано частичной деградацией 5-ФУ в ходе эксперимента. Батохромный сдвиг наблюдается для всех значений pH и обусловлен, предположительно, влиянием сорбента, а не среды.

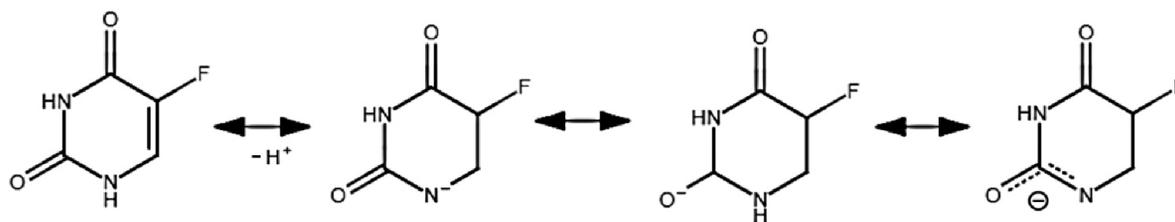


Рис. 5. Схема ионизации молекулы 5-фторурацила.

Сорбционная емкость определена по формуле:

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{m_{\text{сорб}}}, \quad (1)$$

где  $q_e$  – сорбционная емкость материала, мг/г;  $C_0$  – исходная концентрация 5-ФУ в растворе, мг/л;  $C_e$  – концентрация 5-ФУ в растворе после сорбции, мг/л;  $V$  – объем раствора 5-ФУ, взятый для сорбции, л;  $m_{\text{сорб}}$  – масса сорбента, г.

Согласно экспериментальным данным (рис. 4, табл. 1), наиболее эффективная адсорбция 5-фторурацила протекает при низком значении pH. Максимальное значение сорбционной емкости наблюдается для образца биокомпозита, содержащего 0.3 моль  $\text{La}^{3+}$  при pH 3 (~0.768 мг/г) и pH 7 (~0.680 мг/г). Увеличение количества  $\text{La}^{3+}$  в составе биокомпозита приводит к снижению эффективности адсорбции 5-фторурацила. Вероятно, это связано с изменением структуры при снижении открытой пористости, как показано на РЭМ-снимках (рис. 2) и определено данными БЭТ (рис. 3), что приводит к уменьшению количества доступных активных сорбционных центров на поверхности биокомпозита. При pH 10 адсорбция препарата не наблюдается.

Частичное снижение или полное отсутствие адсорбции 5-фторурацила биокомпозитом, вероятно, обусловлено механизмом адсорбции препарата. В частности, сорбция доступной поверхностью биокомпозита протекает за счет образования водородных связей из-за наличия неподеленной электронной пары на атоме кислорода силикатного аниона и подвижных атомов водорода при атомах азота N1 и N3 [22]. Возможность электростатического механизма адсорбции, вероятно, ограничена диапазоном pH, при котором поверхности адсорбента и адсорбтива имеют противоположные заряды. При высоком значении pH равновесие депротонирования 5-фторурацила смещается в сторону отрицательно заряженных частиц (рис. 5), что приводит

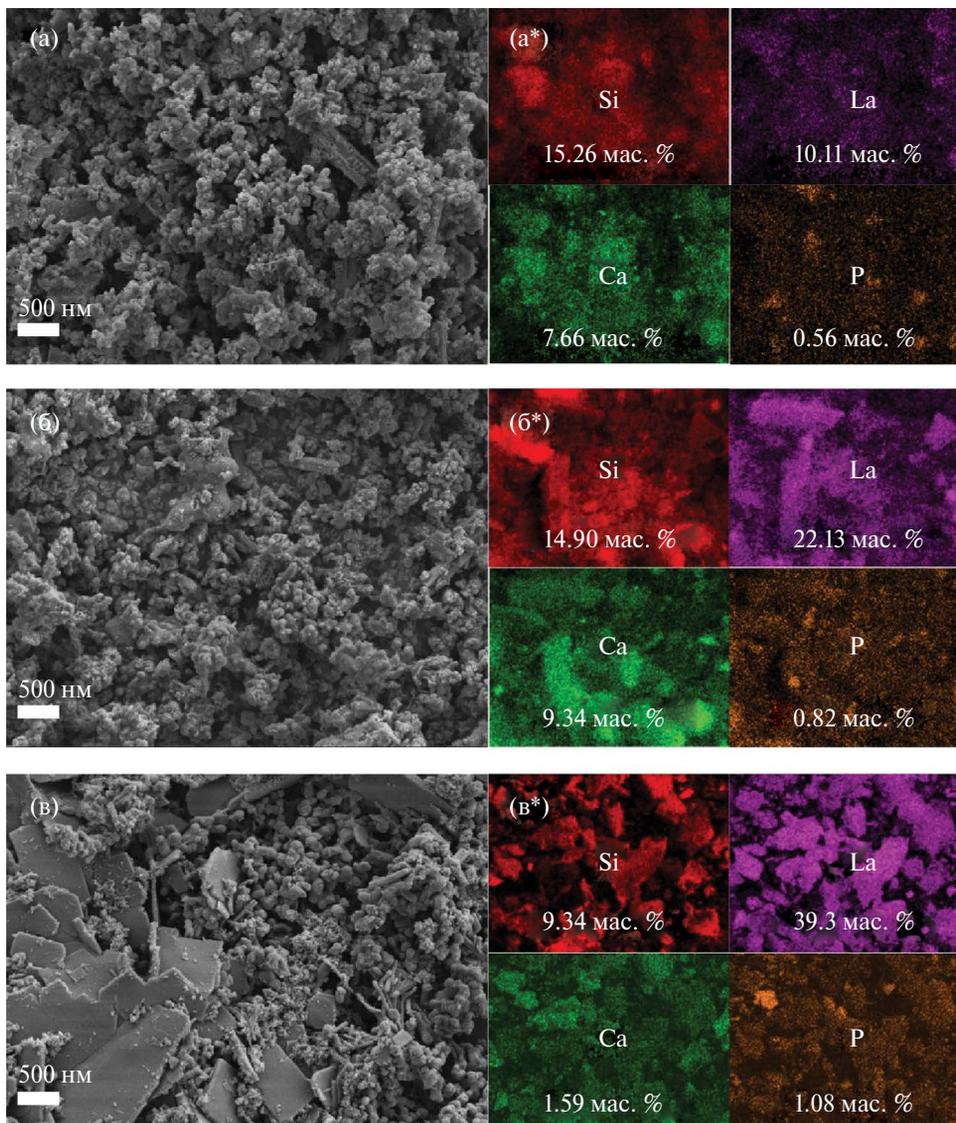
к уменьшению адсорбции за счет сил отталкивания одноименных зарядов.

Кроме того, при  $\text{pH} > 9$  5-фторурацил гидролизует до мочевины, фторида и альдегида. Этот гидролиз усиливается при повышении pH и температуры. Часть мочевины, образующейся при гидролизе, вступает в дальнейшую реакцию с образованием аммиака и углекислого газа. Поэтому при более высоких значениях pH сорбция невозможна. В этой связи проведение сорбции при пониженных значениях pH позволяет увеличить сорбционную емкость по сравнению с нейтральными и высокими значениями pH.

Дополнительно в работе проведена оценка формирования слоя апатита (кальций-фосфатных производных) на поверхности образцов биокомпозита в условиях их контакта с искусственной плазмой крови человека. Данное исследование является косвенным доказательством биосовместимости и биоактивности материалов, состав которых участвует в синтезе апатита в минерализованном

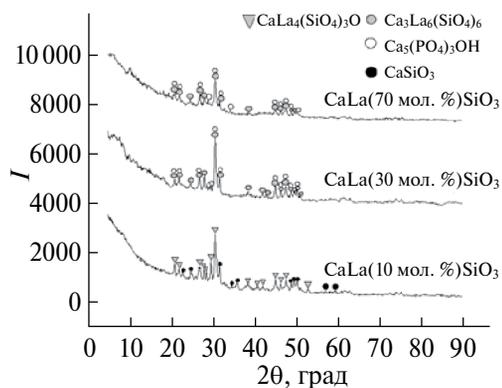
Таблица 1. Характеристики адсорбции 5-фторурацила при различных значениях pH среды ( $C_e$  – концентрация адсорбата в растворе после сорбции,  $q_e$  – сорбционная емкость материала)

pH	Образец	$C_e$ , мг/л	$q_e$ , мг/г
3	CaLa(10 мол. %)SiO <sub>3</sub>	12.9	0.711
	CaLa(30 мол. %)SiO <sub>3</sub>	12.3	0.768
	CaLa(70 мол. %)SiO <sub>3</sub>	19.0	0.097
	CaLa(10 мол. %)SiO <sub>3</sub>	15.9	0.411
7	CaLa(30 мол. %)SiO <sub>3</sub>	13.2	0.680
	CaLa(70 мол. %)SiO <sub>3</sub>	16.0	0.400
	CaLa(10 мол. %)SiO <sub>3</sub>	20.0	–
10	CaLa(30 мол. %)SiO <sub>3</sub>	20.0	–
	CaLa(70 мол. %)SiO <sub>3</sub>	20.0	–

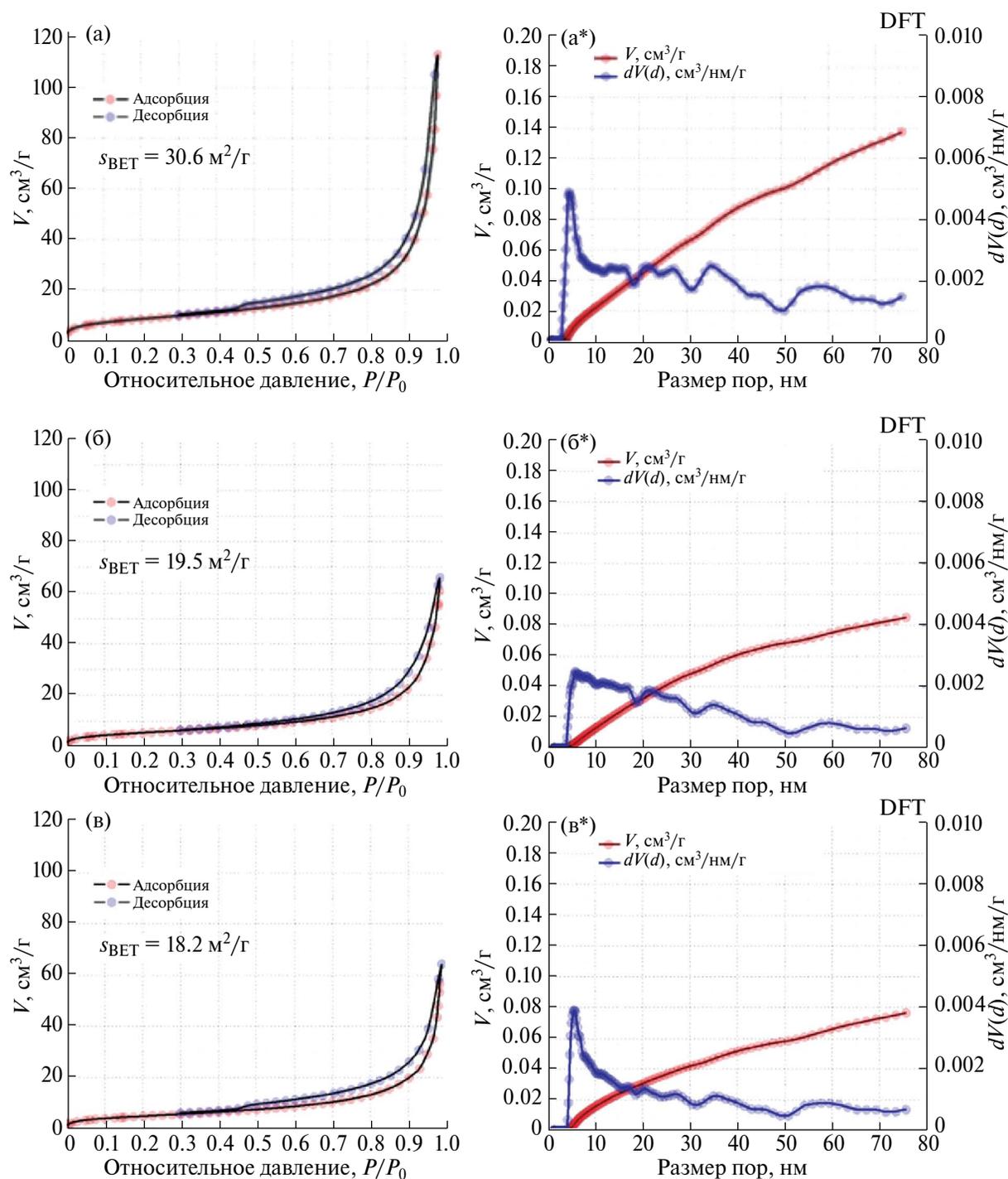


**Рис. 6.** РЭМ-изображения (а–в) и ЭДС-анализ (а\*–в\*) поверхности образцов биокомпозита, допированного ионами La<sup>3+</sup> с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль.

модельном растворе крови. Согласно данным микроскопии (рис. 6), морфология поверхности образцов керамического волластонита значительно изменяется при выдержке в растворе ИПК. При выдержке в течение 7 сут (замена раствора происходит каждые 2 сут) наблюдается постепенное нарастание нового высокопористого слоя на поверхности образцов, который повторяет морфологию исходной поверхности до помещения в раствор ИПК. По данным ЭДС (рис. 6), в составе равномерно распределенного новообразованного слоя на поверхности образцов керамики присутствуют фосфор и кальций, что соответствует образованию апатита, синтезированного при контакте с ИПК.



**Рис. 7.** Дифрактограммы образцов биокомпозита, допированного ионами La<sup>3+</sup> с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль, после контакта с раствором ИПК.



**Рис. 8.** Изотермы низкотемпературной (77 К) адсорбции–десорбции азота и распределение пор по размерам по модели DFT для образцов биокompозита, допированного ионами  $\text{La}^{3+}$  с концентрацией 0.1, 0.3 и 0.7 моль, после их контакта с раствором ИПК.

Количество фосфора коррелирует с увеличением концентрации  $\text{La}^{3+}$  в составе образцов.

Формирование слоя апатита подтверждено данными РФА (рис. 7). Показано, что в составе образцов,

содержащих  $\text{La}^{3+}$  в количестве 0.3 и 0.7 моль, присутствует фаза ГАП  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  (PDF: 9-432, пр. гр.  $P63/m$ , параметры решетки  $a = b = 9.418 \text{ \AA}$ ,  $c = 6.884 \text{ \AA}$ ). Состав основных фаз биокompозита остается неизменным.

После контакта с раствором ИПК характер изотерм адсорбции–десорбции азота не меняется (рис. 8). Наблюдаются смешанные формы кривых по типу II и IV, характерные, согласно классификации ИЮПАК, для мезопористых и макропористых материалов. Однако следует отметить незначительное изменение формы петли капиллярно-конденсационного гистерезиса в сторону увеличения. Согласно модели DFT, наблюдается также отличие в распределении пор, где исключается узкое распределение макропор и снижается количество мезопор. Кроме того, имеется явное отличие, связанное с увеличенным значением  $S_{\text{ВЕТ}}$  (30.6–18.2 м<sup>2</sup>/г) по сравнению с образцами биокомпозита до контакта с ИПК. Все это подтверждает факт изменения морфологии поверхности образцов, что было отмечено на РЭМ-снимках (рис. 6), за счет новообразованного слоя гидроксилapatита, установленного РФА (рис. 7). Новый слой первоначально заполняет открытые поры в объеме биокомпозита и далее формирует свою структуру на его поверхности. С увеличением концентрации  $\text{La}^{3+}$  в составе биокомпозита после его выдержки в ИПК величина  $S_{\text{ВЕТ}}$  минимальная (18.2 м<sup>2</sup>/г) и объем мезо- и макропор также минимальный (рис. 8в, 8в\*) по сравнению со всеми исследуемыми образцами. Это свидетельствует о том, что в присутствии  $\text{La}^{3+}$  эффективность образования апатита повышена.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе синтезирован дисперсный биокомпозит  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  в гидротермальных условиях обработки кальций-силикатного золя с добавкой 0.1, 0.3 и 0.7 моль  $\text{La}^{3+}$ . По результатам исследования установлено, что низкое (0.1 моль) содержание  $\text{La}^{3+}$  способствует образованию кристаллических фаз  $\text{CaSiO}_3$  и  $\text{CaLa}_4(\text{SiO}_4)_3\text{O}$ . Концентрация  $\text{La}^{3+}$  0.3 и 0.7 моль способствует формированию фазы  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  в составе биокомпозита. Выявлено, что морфология образцов биокомпозита изменяется в зависимости от увеличения концентрации  $\text{La}^{3+}$  в их составе. Структура представляет собой наноструктурированный неорганический каркас с мезо- и макропорами, количество и объем которых уменьшаются с повышением концентрации  $\text{La}^{3+}$  ( $S_{\text{ВЕТ}}$  снижается с 16.6 до 9.5 м<sup>2</sup>/г). Установлено, что увеличение количества  $\text{La}^{3+}$  в составе биокомпозита приводит к снижению эффективности адсорбции 5-фторурацила, что, вероятно, связано со снижением открытой пористости и, как следствие, уменьшением количества доступных активных сорбционных центров на поверхности биокомпозита. Наибольшая

эффективность сорбции 5-фторурацила наблюдается при низких значениях pH среды, а при высоких значениях pH сорбция не происходит. Это обусловлено механизмом электростатической адсорбции препарата и его депротонированием и нестабильностью при высоких значениях pH. Определена наибольшая сорбционная емкость биокомпозита  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  в составе с 0.3 моль  $\text{La}^{3+}$  при pH 3 по отношению к 5-фторурацилу, которая составила 0.768 мг/г. Установлено, что в условиях контакта образцов биокомпозита с искусственной плазмой крови в течение 7 сут происходит изменение морфологии их поверхности за счет новообразованного апатитового слоя. Это косвенно подтверждает биосовместимость и биоактивность данных материалов, а также указывает на перспективность их дальнейшего исследования для задач персонализированной медицины.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема FZNS-2023-0003).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang Q., Liu X., Chen C. et al. // *Transl. Oncol.* 2021. V. 14. № 1. P. 100901  
<https://doi.org/10.1016/J.TRANON.2020.100901>
2. Maxfield L., Shah M., Schwartz C. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021. V. 84. № 6. P. 1696.  
<https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2020.12.049>
3. Chabner B.A., Roberts T.G. // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. V. 5. № 1. P. 65.  
<https://doi.org/10.1038/nrc1529>
4. Wan Y., Wang J., Xu J.-feng et al. // *J. Ginseng Res.* 2021. V. 45. № 6. P. 617.  
<https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.03.001>
5. Gupta A., Long J.B., Chen J. et al. // *J. Urol.* 2016. V. 195. № 1. P. 33.  
<https://doi.org/10.1016/J.JURO.2015.08.088>
6. Grabenbauer G.G., Holger G. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016. V. 30. № 4. P. 655.  
<https://doi.org/10.1016/J.BPG.2016.06.001>
7. Szeremet A., Wrobel T., Olbromski M. et al. // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018. V. 18. P. S244.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLML.2018.07.139>
8. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015. V. 93. № March. P. 52.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>

9. Dewanjee S., Chakraborty P., Bhattacharya H. et al. // Drug Discov. Today. 2023. V. 28. № 1. P. 103409. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103409>
10. Golubeva O.Y., Alikina Y.A., Brazovskaya E.Y. et al. // Appl. Clay Sci. 2020. V. 184. P. 105401. <https://doi.org/10.1016/J.CLAY.2019.105401>
11. Luo H., Ji D., Li C. et al. // Int. J. Pharm. 2016. V. 513. № 1–2. P. 17. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2016.09.004>
12. Çiftçi H., Arpa M.D., Gülaçar İ.M. et al. // Microporous Mesoporous Mater. 2020. V. 303. P. 110253. <https://doi.org/10.1016/J.ICROMESO.2020.110253>
13. Huang Q.J., Zeng H.Y., Zhang W. et al. // J. Taiwan Inst. Chem. Eng. 2016. V. 60. P. 525. <https://doi.org/10.1016/J.JTICE.2015.06.040>
14. Chen J., Qiu M., Zhang S. et al. // J. Colloid Interface Sci. 2022. V. 605. P. 263. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.07.080>
15. Zhao Q., Zhang D., Sun R. et al. // Ceram. Int. 2019. V. 45. № 15. P. 19522. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.06.068>
16. Wan Y., Cui T., Xiong G. et al. // Ceram. Int. 2017. V. 43. № 6. P. 4957. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.12.150>
17. Santos C., Martins M.A., Franke R.P. et al. // Ceram. Int. 2009. V. 35. № 4. P. 1587. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2008.08.015>
18. Swet J.H., Pacheco H.J., Iannitti D.A. et al. // J. Biomed. Mater. Res., Part B: Appl. Biomater. 2014. V. 102. № 1. P. 190. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.32995>
19. Evdokimov P.V., Tikhonova S.A., Kiseleva A.K. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. V. 66. № 11. P. 1609. <https://doi.org/10.1134/S0036023621110061>
20. Sihan Yao, Wei L., Liu X. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. V. 67. № 14. P. 2193. <https://doi.org/10.1134/S0036023622601726>
21. El-Kady A.M., Farag M.M. // J. Nanomater. 2015. V. 2015. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2015/839207>
22. Papynov E.K., Shichalin O.O., Kapustina O.V. et al. // Materials (Basel). 2023. V. 16. № 9. P. 3495. <https://doi.org/10.3390/ma16093495>
23. Jakubowski M., Domke A., Ratajczak M. et al. // Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2023. V. 297. № April. P. 122748. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122748>
24. Makarova S.V., Bulina N.V., Prosanov I.Y. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. № 12. P. 1831. <https://doi.org/10.1134/S0036023620120116>

## SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SORPTION PROPERTIES OF $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$ BIOCOMPOSITE FOR TARGETED DELIVERY OF 5-FLUOROURACIL

O. O. Shichalin<sup>a, \*</sup>, O. V. Kapustina<sup>a</sup>, Z. E. Kornakova<sup>a</sup>, S. S. Griбанова<sup>a</sup>,  
V. Y. Mayorov<sup>a</sup>, A. N. Fedorets<sup>a</sup>, A. O. Lembikov<sup>a</sup>, V. V. Vasilyeva<sup>a</sup>,  
I. Y. Buravlev<sup>a</sup>, V. I. Apanasevich<sup>b</sup>, E. K. Papynov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690922 Russia

<sup>b</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, 690922 Russia

\*e-mail: oleg\_shich@mail.ru

The paper presents the synthesis of dispersed  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  biocomposite material by processing calcium silicate sol with the addition of 0.1, 0.3 and 0.7 mol  $\text{La}^{3+}$  under hydrothermal conditions. The composition, morphology and structure of the biocomposite were studied by XRF, SEM, and EMF methods, and the reaction products  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{CaLa}_4(\text{SiO}_4)$  were determined 3O and  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  depending on the concentration of  $\text{La}^{3+}$ . The structural characteristics of biocomposite powders with different  $\text{La}^{3+}$  contents have been studied by BET and DFT methods. Their sorption characteristics with respect to 5-fluorouracil were studied depending on the pH of the medium, the maximum sorption capacity is 0.768 mg/g at pH 3 for a sample of  $\text{Ca}_3\text{La}_6(\text{SiO}_4)_6$  biocomposite with the addition of 0.3 mol  $\text{La}^{3+}$ . Additionally, the biocompatible properties of biocomposite samples under conditions of their contact with artificial blood plasma were evaluated by establishing key changes in their composition, morphology and structure during the formation of the bioactive phase of apatite on the accessible surface of the samples. The results hold promise for further research in the development of new sorption materials, including biomaterials for targeted drug delivery, with the potential for practical application.

**Keywords:** calcium silicate, inorganic composite, sorbent, drug delivery, hydrothermal synthesis conditions