

УДК 620.22 – 615.45: 661.635.41; 661.7

Оригинальная статья

Исследование транспортных свойств гидроксиапатита и его кремнийзамещенных производных

Е.А. Богданова^{1,2}, Т.Г. Хонина³, Н.А. Сабирзянов¹

¹ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН»
620108, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Первомайская, 91

²АО «Гиредмет»

111524, Россия, Москва, ул. Электродная, 2

³ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского»
Уральского отделения РАН»

620108, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20
chemi4@rambler.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.767

Аннотация: В статье обсуждается возможность практического применения гидроксиапатита и кремнийзамещенного гидроксиапатита в качестве компонентов лекарственных средств, фармацевтических композиций и биоматериалов, применение которых основано на трансдермальном пути доставки действующего вещества. С использованием современных физико-химических методов анализа оценены площадь удельной поверхности, степень дисперсности и транспортные свойства (трансмуккозная проницаемость) гидроксиапатита и кремнийзамещенного гидроксиапатита. Особое внимание уделено совместному использованию исследуемых веществ и глицеролатов кремния в качестве проводника, обладающего выраженными транскутанными, пенетрирующими свойствами, способствующему накоплению в биологических мембранах (кожа, слизистая и пр.) применяемых местно лекарственных средств без нарушения ее структуры. Показано, что транспортные свойства, обуславливающие эффективность действия, зависят от физико-химических характеристик пенетрируемых веществ. Диффузионный перенос и возможность осуществления контроля происходящих процессов могут быть использованы для оптимального конструирования лекарственных препаратов для адресной доставки через кожу и слизистые оболочки.

Ключевые слова: гидроксиапатит, кремнийзамещенный гидроксиапатит, глицеролаты кремния, трансмуккозная проницаемость.

1. Введение

Гидроксиапатит (ГАП) состава $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ хорошо известный биоматериал, который благодаря многолетним исследованиям в области материаловедения стал передовым функциональным материалом [1, 2]. Являясь основным неорганическим компонентом кости, ГАП обладает уникальными свойствами, которые делают его перспективным материалом для применения в медицине [3, 4]. Благодаря достижениям в области методов синтеза и растущему пониманию взаимосвязи структуры и свойств, ГАП, как материал, претерпел значительные изменения, что расширило спектр его применений [5].

Стехиометрический ГАП отвечает за прочность, жесткость и биосовместимость костной ткани [6], проведенные исследования по изменению его состава и морфологии, позволили адаптировать ГАП к

специфическим требованиям различных отраслей медицины, стоматологии и инженерии [1, 2], а результаты работ по модификации его поверхности привели к повышению его биосовместимости и биологической активности, обеспечивая лучше взаимодействие с живыми тканями, способствуя адгезии и росту клеток [7, 8], что привело к разработке инновационных систем доставки лекарств, каркасов для тканевой инженерии и биоактивных покрытий для имплантатов, способствующих развитию регенеративной медицины и персонализированного здравоохранения [9, 10].

В последние годы значительное внимание уделяется системам доставки лекарств. Эти системы обладают уникальными преимуществами для контролируемого и целенаправленного высвобождения лекарств в различных биомедицинских приложениях. Благодаря превосходной биосовместимости, безопасности, высокой площади поверхности и способности адсорбировать и высвобождать терапевтические агенты наночастицы ГАП привлекают внимание как эффективные носители для контролируемой локальной доставки лекарств в определенные ткани или нацеливания на определенные клетки [11-13].

Системы доставки лекарств на основе ГАП могут повысить стабильность лекарств, продлить их высвобождение и улучшить результаты лечения при одновременном снижении побочных эффектов, вследствие низкой цитотоксичности и минимальных воспалительных реакций [5, 14, 15]. Это делает их пригодными для биомедицинских применений, особенно в области регенеративной медицины. ГАП-носители могут быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое и длительное высвобождение лекарственных средств. Пористая структура гидроксиапатита позволяет инкапсулировать лекарственные средства в матрицу. Кинетику высвобождения можно регулировать, влияя на такие параметры, как размер частиц, пористость, модификации поверхности и методы введения лекарственного средства. Такой контроль высвобождения лекарственного средства позволяет оптимизировать дозировку, снизить системные побочные эффекты и повысить терапевтическую эффективность. Кроме того, системы на основе ГАП могут использоваться для мониторинга кинетики высвобождения лекарств или отслеживания терапевтической эффективности с помощью методов визуализации.

Модификации поверхности, такие как присоединение лигандов или антител, обеспечивают специфическое взаимодействие с клетками-мишенями или тканями, в том числе и раковыми [16]. Чувствительный к изменениям pH , ГАП в слабокислой среде опухолевых тканей он может высвобождать загруженный препарат, повышая его эффективность [17].

Системы доставки лекарств на основе ГАП-рецепторов могут увеличить накопление лекарств в нужном месте, улучшая результаты лечения и сводя к минимуму побочные эффекты.

Наночастицы ГАП, покрытые полиакриловой кислотой и дополнительно функционализированные фолиевой кислотой, успешно используются для лечения рака. [18]. ГАП может быть использован для доставки нескольких терапевтических агентов одновременно, что позволяет проводить комбинированную терапию (например, химиотерапию и иммунотерапию), воздействующую на раковые клетки с помощью различных механизмов [19].

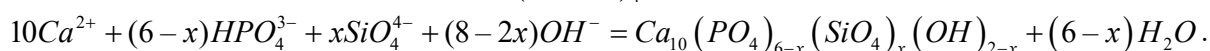
Таким образом, системы доставки лекарств на основе гидроксиапатита обладают рядом преимуществ, однако остаются нерешенными проблемы с точки зрения оптимизации свойств носителя, достижения достаточной загрузки лекарственного средства и обеспечения долгосрочной стабильности.

Часто для усиления действия активного вещества и снижения его концентрации в препаратах местного и наружного применения используются транскутанные проводники различной химической природы (диметилсульфоксид, 2-пирролидон, тиогликолят кальция и др.). Известно, что глицераты кремния и глицерогидрогели на их основе являются перспективной биологически активной мазевой основой для фармацевтических композиций местного и наружного действия с широким спектром клинического применения. Они проявляют высокие транспортные свойства по отношению к различным лекарственным и биологически активным добавкам, что позволяет увеличить эффективность действия фармацевтических композиций и снизить в них дозу активных добавок [20]. Ранее авторами были разработаны и исследованы композиции, содержащие ГАП и глицеролаты кремния. Получен комбинированный кремниевый глицерогидрогель, содержащий наноразмерный гидроксиапатит и изучено его реминерализирующее действие [21]. Установлено, что комбинированный гель обладает выраженным реминерализующим действием, уменьшает шероховатость и делает поверхность эмали более однородной. Кремний, содержащийся в глицеролатах в биологически активной и доступной форме, оказывает дополнительное положительное влияние на процесс реминерализации зубной эмали. Поскольку факторами, влияющим на резорбцию вещества через биологические мембраны, являются природа вещества, его агрегатное состояние, представляло интерес исследовать транспортные свойства ГАП и кремнийзамещенного гидроксиапатита в различных формах, отличающихся степенью дисперсности (наноразмерный порошок, коллоидная суспензия), изучить влияние анионного замещения и

присутствия глицератов кремния на проницаемость стехиометрического и кремнийзамещенного ГАП через слизистую. Проведенные исследования позволят оценить возможность практического применения исследуемых веществ в качестве компонентов лекарственных средств, фармацевтических композиций и биоматериалов.

2. Материалы и методы

Гидрок시아патит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ получен методом осаждения из раствора в виде коллоидной суспензии и наноразмерного порошка, согласно [22, 23]. Образцы кремнийзамещенного ГАП состава $Ca_{10}(PO_4)_{6-x}(SiO_4)_x(OH)_{2-x}$ ($x=0,5; 1$) так же были получены стандартным методом осаждения из растворов с использованием дополнительного кремнийсодержащего реагента $(C_2H_5O)_4Si$ [24]:



Глицеролаты кремния состава $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$, используемые в работе в качестве транскутанного проводника, получены согласно [20]. Для аттестации исходных кристаллических образцов стехиометрического и кремнийзамещенного ГАП (Si -ГАП) использовали современные физико-химические методы анализа: рентгенофазовый анализ (Shimadzu XRD 700, ДРОН-2,0; излучение $CuK\alpha$, интервал углов $10^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$, шаг съемки 0,03, идентификация фаз с помощью картотеки Powder Diffraction File JCPDS-ICDD PDF2); метод БЭТ (анализатор площади поверхности и пористости Gemini VII 2390 V1.03, V1.03 t), с предварительной дегазацией образцов при $T=200^\circ C$ 1 час на станции дегазации Sample Degas System VacPrep 061, Micromeritics; степень дисперсности стехиометрического и кремнийзамещенного гидрок시아патита оценивали с помощью универсального лазерного экспресс-анализатора распределения размеров частиц Horiba LA-950. Морфологические характеристики оценивали методом растровой электронной микроскопии высокого разрешения на микроскопе Ultra 55, Carl Zeiss (коэффициент увеличения от $\times 12$ до $\times 900000$, разрешающая способность 1 нм при 15 кВ).

Для изучения транспортных свойств и оценки влияния на них анионного замещения были приготовлены изотонические растворы (0,9%-ый раствор $NaCl$), содержащие 1 масс.% исследуемого вещества (ГАП / Si -ГАП) в кристаллической или коллоидной форме). Для оценки влияния транскутанных проводников на транспортные свойства ГАП и Si -ГАП, были приготовлены изотонические растворы, содержащие 1 масс.% исследуемого вещества и 10 масс.% глицеролатов кремния состава $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$. Составы исследуемых композиций приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Состав исследуемых композиций.

Исследуемое вещество	№ композиции	Концентрация компонентов, масс.%			
		форма исследуемого вещества		$Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$	изотонический раствор ($NaCl$ 0,9%)
		коллоидная суспензия	порошок		
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1	–	≈ 1	–	остальное
	2	–	≈ 1	10	остальное
	3	≈ 1	–	–	остальное
	4	≈ 1	–	10	остальное
$Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$	5	–	≈ 1	–	остальное
	6	–	≈ 1	10	остальное
	7	≈ 1	–	–	остальное
	8	≈ 1	–	10	остальное
$Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$	9	–	≈ 1	–	остальное
	10	–	≈ 1	10	остальное

Для проведения эксперимента *in vitro* использовали диффузионные камеры специальной конструкции (см. рис. 1). В качестве биологической мембраны использовали интактный образец слизистой оболочки тонкого кишечника теленка. Лоскуты слизистой оболочки (1 см^2), обращенные эпителием в сторону исходного раствора, прочно закрепляли в диффузионных камерах между двумя ячейками объемом 7,5 мл; одну из ячеек заполняли раствором, содержащим исследуемое вещество, другую – изотоническим раствором (0,9%-ый раствор $NaCl$). Опыты проводили при температуре $30 \pm 2^\circ\text{C}$ и времени выдержки 24 ч. После экспозиции растворы в ячейках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС, Spectromass 2000) определяли содержание кальция. Степень проницаемости материала оценивали по содержанию кальция в процентах к его исходной массе.

3. Результаты и обсуждение

Исследуемые вещества в виде концентрированных коллоидных суспензий были получены согласно [22, 23] в процессе отстаивания с последующим декантированием раствора до получения устойчивых к седиментации дисперсных систем. Дисперсионный анализ коллоидных суспензий свидетельствует о том, что при отстаивании не происходит агломерации частиц, степень дисперсности остается постоянной (размер частиц коллоидных суспензий на основе ГАП не превышает 100-150 нм), при этом вязкость коллоидной системы и содержание кальция в ней увеличиваются [25].

Наноструктурированные кристаллические ГАП и Si -ГАП (см. рис. 2 и Таблицу 2) также получали методом осаждения из раствора согласно [22-24], но концентрирование системы осуществлялось в процессе старения суспензии на фильтре. В этом случае происходит агломерация наночастиц

(средний диаметр частиц ГАП $d_{cal} \sim 20$ нм) и уплотнение системы [25].

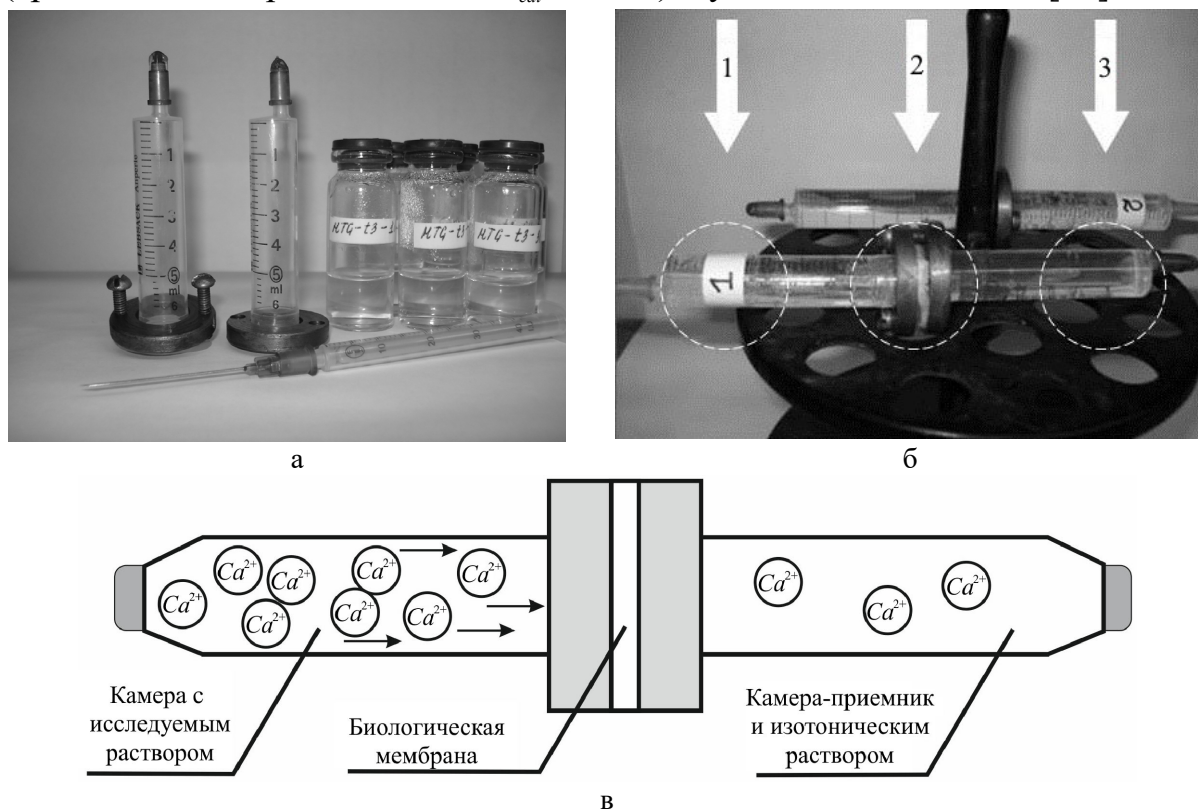


Рис. 1. Диффузионные камеры для исследования трансмукозной проницаемости стехиометрического и кремнийзамещенного ГАП: а – до эксперимента, б – во время эксперимента (1 – исследуемая композиция; 2 – биологическая мембрана; 3 – изотонический раствор); в – схематическое изображение диффузионных камер.

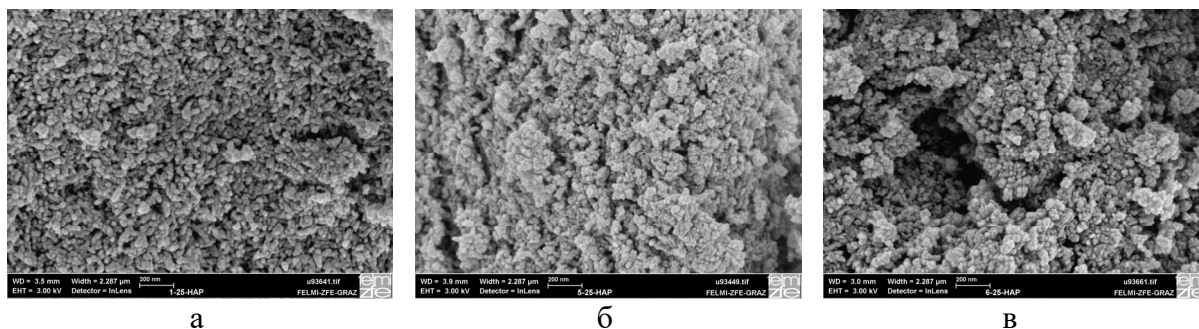


Рис. 2. Морфология поверхности исследуемых веществ в кристаллическом состоянии: а – $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$; б – $Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$; в – $Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$.

Проведенные исследования по изучению транспортных свойств стехиометрического и кремнийзамещенного ГАП показали, что в случае стехиометрического ГАП и $Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$ вне зависимости от формы вещества (порошок, суспензия) и присутствия транскутанного проводника количество кальция, прошедшее через слизистую оболочку в растворы, содержащиеся в ячейках-приемниках, не превышает 2% от исходного (см. Таблицу 3). С увеличением содержания кремния в составе

образца даже у кристаллической формы $Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$ степень проницаемости через биологическую мембрану возрастает, содержание кальция, прошедшего через слизистую, в этом случае составляет 4%, присутствие глицеролатов кремния $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$ способствует диффузии и приводит к увеличению содержания кальция в ячейках-приемниках до 13% от исходного. Это объясняется большей растворимостью кремнийзамещенного ГАП по сравнению со стехиометрическим ГАП: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ – 4,9%; $Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$ – 5,2%; $Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$ – 6,5% [25].

Таблица 2. Результаты оценки характеристик кристаллических стехиометрического и кремнийзамещенного гидроксипатита, полученных осаждением из раствора.

Исследуемый образец	Характеристика образца			
	Площадь удельной поверхности S_{red} , м ² /г	Площадь пор S_p , м ² /г	Объем пор V_p , см ³ /г	Средний размер агломерированных частиц, мкм (дисперсионный анализ)
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	98,80	10,368	0,005	1,78
$Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$	97,53	12,479	0,006	1,30
$Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$	144,76	12,584	0,006	1,32

Таблица 3. Результаты определения содержания кальция в исследуемых системах.

Исследуемое вещество	№ композиции	Содержание Ca, прошедшее через мембрану, (отн. %)
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1	1,05
	2	0,68
	3	1,14
	4	0,68
$Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$	5	0,55
	6	1,32
	7	0,45
	8	0,74
$Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$	9	4,40
	10	13,30

В то же время во всех случаях исходная концентрация кальция существенно уменьшилась. Для стехиометрического ГАП она остаточная концентрация кальция составляла ~40-45% в присутствии транскутанного проводника и ~50% в чистом виде.

Установлено, что проникающая способность апатита повышается прямо пропорционально с увеличением содержания кремния в структуре, остаточная концентрация кальция для $Ca_{10}(PO_4)_{5,5}(SiO_4)_{0,5}(OH)_{1,5}$ варьировалась в интервале ~35-40%, тогда как для $Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$ эта величина составляла ~25-30%.

Полученные данные для всех исследуемых образцов ГАП/*Si*-ГАП свидетельствуют об относительно высокой абсорбционной способности слизи по отношению к кальцию, возрастающей с увеличением содержания кремния в структуре: содержание кальция в слизи для ГАП и кремнийзамещенного ГАП $Ca_{10}(PO_4)_5(SiO_4)(OH)$ составляет ~55% и ~65% соответственно. Коллоидные формы с меньшей степенью дисперсности обладают более высокой проникающей способностью по сравнению с кристаллическими формами. В присутствии глицеролатов кремния степень диффузии кремнийзамещенного ГАП через биологическую мембрану увеличивается (см. Таблицу 3).

Ранее авторами была изучена возможность практического применения различных форм гидроксиапатита и глицеролатов кремния при их совместном присутствии в качестве компонентов фармацевтических композиций, и показана эффективность и действия в качестве ранозаживляющего и остеопластического средства, средства для лечения воспалительных заболеваний пародонта, способе лечения пародонтита [26-28].

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что кремнийзамещенный ГАП, как более активный и растворимый по сравнению со стехиометрическим ГАП, является перспективным материалом для использования его в качестве компонента фармацевтических композиций местного и наружного применения совместно с глицеролатами кремния.

4. Заключение

Таким образом, в ходе работы были изучены физико-химические характеристики ГАП и кремнийзамещенного $Ca_{10}(PO_4)_{6-x}(SiO_4)_x(OH)_{2-x}$ ($x=0,5; 1$), находящихся в коллоидном и кристаллическом состояниях. Исследованы транспортные свойства устойчивых к седиментации и агрегации ультрадисперсных суспензий $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ и $Ca_{10}(PO_4)_{6-x}(SiO_4)_x(OH)_{2-x}$, размер частиц в которых не превышает 100-150 нм, а также их кристаллических форм.

Показано, что биологическая активность ГАП/*Si*-ГАП в значительной степени зависит от размера частиц (или зерен) и проявляется тем больше, чем выше дисперсность вещества. Проведенные исследования показали, что исследуемые вещества в присутствии глицеролатов кремния проявляет более высокую пенетрирующую активность в ткани. Проникающая способность как кристаллического, так и коллоидного кремнийзамещенного ГАП возрастает с увеличением содержания кремния в структуре.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать *Si*-ГАП для дальнейшего исследования с целью практического использования, как в качестве самостоятельного лекарственного средства, так и компонента фармацевтических композиций с улучшенным качеством регенерации костной ткани, усиленным лечебным действием.

Авторы выражают благодарность Х. Шретнеру за предоставленные результаты микроскопических исследований. Работа выполнена в соответствии с государственным заданием и планами ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН» и ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (гос. рег № 124020500044-4).

Библиографический список:

1. **Баринов, С.М.** Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Баринов, В.С. Комлев. – М.: Наука, 2006. – 204 с.
2. **Dorozhkin, S.V.** Calcium orthophosphates / S.V. Dorozhkin // Journal of Materials Science. – 2007. – V. 42. – I. 4. – P. 1061-1095. DOI: 10.1007/s10853-006-1467-8.
3. **Palmer, L.C.** Biomimetic systems for hydroxyapatite mineralization inspired by bone and enamel / L.C. Palmer, C.J. Newcomb, S.R. Kaltz, E.D. Spoerke, S.I. Stupp // Chemical Review. – 2008. – V. – 108. – I. 11. – P. 4754-4783. DOI: 10.1021/cr8004422.
4. **Mondal, S.** Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite / S. Mondal, S.V. Dorozhkin, U. Pal // WIREs Nanomed Nanobiotechnol. – 2018. – V. 10. – I. 4. – Art. № e1504. – 32 p. DOI: 10.1002/wnan.1504.
5. **Mondal, S.** Hydroxyapatite: A journey from biomaterials to advanced functional materials / S. Mondal, S. Park, J. Choi et al. // Advances in Colloid and Interface Science. – 2023. – V. 321. – Art. № 103013. – 27 p. DOI: 10.1016/j.cis.2023.103013.
6. **Collins, M.N.** Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering / M.N. Collins, G. Ren, K. Young et al. // Advanced Functional Materials. – 2021. – V. 31. – I. 2. – Art. № 2010609. – 22 p. DOI: 10.1002/adfm.202010609.
7. **Jurak, M.** What affects the biocompatibility of polymers? / M. Jurak, A.E. Wiącek, A. Ładniak, K. Przykaza, K. Szafran // Advances in Colloid and Interface Science. – 2021. – V. 294. – Art. №102451. – 25 p. DOI: 10.1016/j.cis.2021.102451.
8. **Civantos, A.** Titanium coatings and surface modifications: toward clinically useful bioactive implants / A. Civantos, E. Martínez-Campos, V. Ramos et al. // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2017. – V. 3. – I. 7. – P. 1245-1261. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.6b00604.
9. **Chen, F.-M.** Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering / F.-M. Chen, X. Liu // Progress in Polymer Science. – 2016. – V. 53. – P. 86-168. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.004.
10. **Jain, P.** Advances in 3D bioprinting of tissues/organs for regenerative medicine and in-vitro models / P. Jain, H. Kathuria, N. Dubey // Biomaterials. – 2022. – V. 287. – Art. № 121639. – 52 p. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121639.
11. **Mondal, S.** Nanostructured hollow hydroxyapatite fabrication by carbon templating for enhanced drug delivery and biomedical applications // S. Mondal, G. Hoang, P. Manivasagan, H. Kim, J. Oh // Ceramics International. – 2019. – V. 45. – I. 14. – P. 17081-17093. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.05.260.
12. **Vallet-Regí, M.** Bioceramics: from bone regeneration to cancer nanomedicine / M. Vallet-Regí, E. Ruiz-Hernández // Advanced Materials. – 2011. – V. 23. – I. 44. – P. 5177-5218. DOI: 10.1002/adma.201101586.
13. **Song, Q.** An oral drug delivery system with programmed drug release and imaging properties for orthotopic colon cancer therapy / Q. Song, J. Jia, X. Niu et al. // Nanoscale. – 2019. – V. 11. – I. 34. – P. 15958-15970. DOI: 10.1039/c9nr03802g.
14. **Shan, X.** Emerging prodrug-engineered nanomedicines for synergistic chemo-phototherapy / X. Shan, Z. Zhao, C. Wang et al. // Chemical Engineering Journal. – 2022. – V. 442. – Part 1. – Art. № 136383. – 17 p. DOI: 10.1016/j.cej.2022.136383.
15. **Victor, S.P.** Neodymium doped hydroxyapatite theranostic nanoplateforms for colon specific drug delivery applications / S.P. Victor, W. Paul, V. Vineeth et al. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2016. – V. 145. – P. 539-547. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.05.067.

16. **Shi, P.** Active targeting schemes for nano-drug delivery systems in osteosarcoma therapeutics / P. Shi, Z. Cheng, K. Zhao et al. // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2023. – V. 21. – Art. № 103. – 27 p. DOI: 10.1186/s12951-023-01826-1.
17. **Sun, W.** Biodegradable drug-loaded hydroxyapatite nanotherapeutic agent for targeted drug release in tumors / W. Sun, J. Fan, S. Wang et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2018. – V. 10. – I. 9. – P. 7832-7840. DOI: 10.1021/acsami.7b19281.
18. **Zhang, S.** A novel strategy for tumor therapy: targeted, PAA-functionalized nano-hydroxyapatite nanomedicine / S. Zhang, X. Ma, D. Sha et al. // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2020. – V. 8. – I. 41. – P. 9589-9600. DOI: 10.1039/d0tb01603a.
19. **Kargozar, S.** Hydroxyapatite nanoparticles for improved cancer theranostics / S. Kargozar, S. Mollazadeh, F. Kermani, T.J. Webster, S. Nazarnezhad, S. Hamzehlou, F. Baino // *Journal of Functional Biomaterials*. – 2022. – V. 13. – I. 3. – Art. №100. – 27 p. DOI: 10.3390/jfb13030100.
20. **Пат. 2255939 Российская Федерация, МПК C07F 7/04, A61K 47/30, A61P 31/04.** Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза УрО РАН. – №2003124688/04; заявл. 07.08.2003; опублик. 10.07.05, Бюл. № 19. – 13 с.
21. **Khonina, T.G.** Silicon-hydroxyapatite-glycerohydrogel as a promising biomaterial for dental applications / T.G. Khonina, O.N. Chupakhin, E.Y. Nikitina et al. // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2020. – V. 189. – Art. № 110851. – 8 p. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110851.
22. **Пат. 2406693 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения суспензии гидроксипатита / Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Хонина Т.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2008140563/15; заявл. 13.10.08; опублик. 20.12.10, Бюл. № 35. – 5 с.
23. **Пат. 2104924 Российская Федерация, МПК C01B25/32.** Способ получения гидроксипатита / Яценко С.П., Сабирзянов Н.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 96120482/25; заявл. 07.10.1996; опублик. 20.02.1998, Бюл. № 2. – 6 с.
24. **Богданова, Е.А.** Физико-химические свойства биоактивных композиционных материалов на основе фосфатов кальция и кремнийорганических соединений: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04: защищена 31.11.12; утв. 24.03.13, Богданова Екатерина Анатольевна. – Екатеринбург: Институт химии твердого тела УрО РАН, 2012. – 130 с.
25. **Богданова, Е.А.** Исследование реологических свойств гидроксипатита и фторапатита, находящихся в коллоидном состоянии / Е.А. Богданова, В.М. Скачков // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2020. – Вып. 12. – С. 525-534. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.525.
26. **Пат. 2314107 Российская Федерация, МПК A61K 33/06, A61K 47/34, A61P 17/02, A61P 19/00.** Способ получения ранозаживляющего и остеопластического средства / Сабирзянов Н.А., Ларионов Л.П., Яценко С.П., Бояковская Т.Г.; заявитель и патентообладатель Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2005131410/15; заявл. 10.10.05; опублик. 10.01.08, Бюл. № 1. – 5 с.
27. **Пат. 2296556 Российская Федерация, МПК A61K 6/033.** Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П., Ронь Г.И., Чупахин О.Н.; заявитель и патентообладатель Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2005119112/15; заявл. 20.06.05; опублик. 10.04.07, Бюл. № 10. – 5 с.
28. **Пат. 2558934 Российская Федерация, МПК A61K 8/24, A61K 8/25, A61K 8/29, A61K 8/99, A61Q 11/00, A61C 13/23.** Средство для фиксации съемных зубных протезов / Мирсаев Т.Д., Жолудев С.Е., Чупахин О.Н., Бакуринских А.А., Хонина Т.Г., Иваненко М.В., Шадрин Е.В., Ларионов Л.П., Забокрицкий Н.А., Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А.; заявители и патентообладатели УГМУ и Институт органического синтеза им.И.Я. Постовского УрО РАН. – № 2014119069/15; заявл. 12.05.14; опублик. 10.08.15, Бюл. № 22. – 10 с.

References:

1. Barinov S.M., Komlev V.S. *Biokeramika na osnove fosfatov kal'tsiya* [Calcium phosphate bioceramics]. Moscow, Nauka Publ., 2006, 204 p. (In Russian).
2. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates, *Journal of Materials Science*, 2007, vol. 22, issue 4, pp. 1061-1095. DOI: 10.1007/s10853-006-1467-8.
3. Palmer L.C. Newcomb C.J., Kaltz S.R., Spoerke E.D., Stupp S.I. Biomimetic systems for hydroxyapatite

- mineralization inspired by bone and enamel, *Chemical Review*, 2008, vol. 108, issue 11, pp. 4754-4783. DOI: 10.1021/cr8004422.
4. Mondal S., Dorozhkin S.V., Pal U. Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite, *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2018, vol. 10, issue 4, art. № e1504, 32 p. DOI: 10.1002/wnan.1504.
5. Mondal S., Park S., Choi J. et al. Hydroxyapatite: A journey from biomaterials to advanced functional materials, *Advances in Colloid and Interface Science*, 2023, vol. 321, art. no. 103013. 27 p. DOI: 10.1016/j.cis.2023.103013.
6. Collins M.N., Ren G., Young K. et al. Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering, *Advanced Functional Materials*, 2021, vol. 31, issue 2, art. no. 2010609. 22 p. DOI: 10.1002/adfm.202010609.
7. Jurak M., Wiącek A.E., Ładniak A., Przykaza K., Szafran K. What affects the biocompatibility of polymers?, *Advances in Colloid and Interface Science*, 2021, vol. 294, art. no. 102451. 25 p. DOI: 10.1016/j.cis.2021.102451.
8. Civantos A., Martínez-Campos E., Ramos V. et al. Titanium coatings and surface modifications: toward clinically useful bioactive implants, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2017, vol. 3, issue 7, pp. 1245-1261. DOI: 10.1021/acsbmaterials.6b00604.
9. Chen F.-M., Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering, *Progress in Polymer Science*, 2016, vol. 53, pp. 86-168. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.004.
10. Jain P., Kathuria H., Dubey N. Advances in 3D bioprinting of tissues/organs for regenerative medicine and in-vitro models, *Biomaterials*, 2022, vol. 287, art. no. 121639. 52 p. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121639.
11. Mondal S., Hoang G., Manivasagan P., Kim H., Oh J. Nanostructured hollow hydroxyapatite fabrication by carbon templating for enhanced drug delivery and biomedical applications, *Ceramics International*, 2019, vol. 45, issue 14, pp. 17081-17093. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.05.260.
12. Vallet-Regí M., Ruiz-Hernández E. Bioceramics: from bone regeneration to cancer nanomedicine, *Advanced Materials*, 2011, vol. 23, issue 44, pp. 5177-5218. DOI: 10.1002/adma.201101586.
13. Song Q., Jia J., Niu X. et al. An oral drug delivery system with programmed drug release and imaging properties for orthotopic colon cancer therapy, *Nanoscale*, 2019, vol. 11, issue 34, pp. 15958-15970. DOI: 10.1039/c9nr03802g.
14. Shan X., Zhao Z., Wang C. et al. Emerging prodrug-engineered nanomedicines for synergistic chemophototherapy, *Chemical Engineering Journal*, 2022, vol. 442, part 1, art. no. 136383. 17 p. DOI: 10.1016/j.cej.2022.136383.
15. Victor S.P., Paul W., Vineeth V. et al. Neodymium doped hydroxyapatite theranostic nanoplateforms for colon specific drug delivery applications, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2016, vol. 145, pp. 539-547. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.05.067.
16. Shi P., Cheng Z., Zhao K. et al. Active targeting schemes for nano-drug delivery systems in osteosarcoma therapeutics, *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, vol. 21, art. no. 103. 27 p. DOI: 10.1186/s12951-023-01826-1.
17. Sun W., Fan J., Wang S. et al. Biodegradable drug-loaded hydroxyapatite nanotherapeutic agent for targeted drug release in tumors, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, vol. 10, issue 9, pp. 7832-7840. DOI: 10.1021/acsami.7b19281.
18. Zhang S., Ma X., Sha D. et al. A novel strategy for tumor therapy: targeted, PAA-functionalized nano-hydroxyapatite nanomedicine, *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, vol. 8, issue 41, pp. 9589-9600. DOI: 10.1039/d0tb01603a.
19. Kargozar S., Mollazadeh S., Kermani F. et al. Hydroxyapatite nanoparticles for improved cancer theranostics, *Journal of Functional Biomaterials*, 2022, vol. 13, issue 3, art. no. 100. 27 p. DOI: 10.3390/jfb13030100.
20. Khonina T.G., Larionov L.P., Rusinov G.L., Suvorov A.L., Chupakhin O.N. Glitseraty kremniya, obladayushchie transkutannoj provodimost'yu medikamentoznykh sredstv, i glitserogidrogeli na ikh osnove [Silicon glycerates eliciting transcutaneous conductivity of medical agents and glycerohydrogels based on thereof]. Patent RF, no. 2255939, 2005. (In Russian).
21. Khonina T.G., Chupakhin O.N., Nikitina E.Y. et al. Silicon-hydroxyapatite–glycerohydrogel as a promising biomaterial for dental applications, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2020, vol. 189, art. no. 110851, 8 p. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110851.
22. Sabirzyanov N.A., Bogdanova E.A., Khonina T.G. *Sposob polucheniya suspenzii gidroksiapatita* [A method of obtaining a suspension of hydroxyapatite]. Patent RF, no. 2406693, 2010. (In Russian).
23. Yatsenko S.P., Sabirzyanov N.A., *Sposob polucheniya hydroxyapatita* [Way of obtaining hydroxyapatite]. Patent RF, no. 2104924, 1998. (In Russian).

24. Bogdanova, E.A. *Fiziko-khimicheskie svoystva bioaktivnykh kompozitsionnykh materialov na osnove fosfatov kal'tsiya i kremnijorganicheskikh soedinenij* [Physico-chemical properties of bioactive composite materials based on calcium phosphates and organosilicon compounds]. Cand. chem. sci. diss: 02.00.04. Yekaterinburg, Institute of solid state chemistry of UB RAS Publ., 2012. – 130 p. (In Russian).
25. Bogdanova E.A., Skachkov V.M. Issledovanie reologicheskikh svoystv gidroksiapatita i fluorapatita, nakhodyashchikhsya v kolloidnom sostoyanii [Investigation of rheological properties of hydroxyapatite and fluorapatite in colloidal state], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2020, issue 11, pp. 525-534. DOI: 10.26456/pcascnn/2020.12.525. (In Russian).
26. Sabirzyanov N.A., Larionov L.P., Yatsenko S.P. et al. *Sposob polucheniya ranozazhivlyayushchego i osteoplasticheskogo sredstva* [Method for produsing wound-healing and osteoplastic means]. Patent RF, no. 2314107, 2008. (In Russian).
27. Sabirzyanov N.A., Khonina T.G., Yatsenko S.P. et al. *Sredstvo dlya lecheniya vospalitelnykh zabolevanij parodonta* [Means for treating patients for inflammatory periodontium diseases]. Patent RF, no. 2296556, 2007. (In Russian).
28. Mirsaev T.D., Zholudev S.E., Chupakhin O.N. et al. *Sredstvo dlya fiksatsii s'emnykh zubnykh protezov* [Means for fixation of detachable dental prosthesis]. Patent RF, no. 2558934, 2015. (In Russian).

Original paper

Investigation of transport properties of hydroxyapatite and its silicon-substituted derivatives

E.A. Bogdanova^{1,2}, T.G. Khonina³, N.A. Sabirzyanov¹

¹*Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia*

²*JSC Giredmet, Moscow, Russia*

³*I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia*

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.767

Abstract: The article discusses the possibility of practical application of hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite as components of medicines, pharmaceutical compositions, and biomaterials, the use of which is based on the transdermal delivery route of the active substance. The specific surface area, degree of dispersion and transport properties (transmucose permeability) of hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite were estimated using some modern physicochemical methods of analysis. Particular attention is paid to the joint use of the studied substances and silicon glycerolates as a conductor with pronounced transcutaneous, penetrating properties, contributing to the accumulation of locally applied drugs in biological membranes (skin, mucosa, etc.) without disturbing its structure. It is shown that the transport properties that determine the effectiveness of the action depend on physico-chemical characteristics of these substances being penetrated. Diffusion transfer and the ability to control the processes taking place can be used for optimal design of drugs for targeted delivery through the skin and mucous membranes.

Keywords: *hydroxyapatite, siliconsubstituted hydroxyapatite; siliconglycerolatas; transmucosal permeability.*

Богданова Екатерина Анатольевна – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии гетерогенных процессов, ФГБУН «Институт химии твердого тела УрО РАН»; ведущий научный сотрудник лаборатории электрохимических устройств для водородной энергетики, АО «Гиредмет».

Хонина Татьяна Григорьевна – д.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории органических материалов, ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН»

Сабирзянов Наиль Аделевич – д.т.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химии гетерогенных процессов, ФГБУН «Институт химии твердого тела УрО РАН»

Ekaterina A. Bogdanova – Ph. D., Senior Researcher, Laboratory of heterogeneous processes chemistry, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS, Leading Researcher, Laboratory of electrochemical devices for hydrogen energy, JSC Giredmet

Tatyana. G. Khonina – Dr. Sc., leading Researcher, Laboratory of Organic Materials, I.Ya Postovsky Institute of Organic Synthesis Ural Branch of RAS

Nail A. Sabirzyanov – Dr. Sc., Chief Researcher, Head of the Laboratory of heterogeneous processes chemistry, Institute of Solid State Chemistry of the Ural Branch of RAS

Поступила в редакцию/received: 01.09.2024; после рецензирования/revise: 07.10.2024; принята/accepted 11.10.2024.