

УДК 546.05

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦИНКА, ПОКРЫТЫХ ОКСИДОМ КРЕМНИЯ

© 2020 г. В. В. Бутова^{1,2,*}, В. А. Поляков^{1,2}, Е. А. Ерофеева¹, Чжэню Ли¹,
М. А. Солдатов^{1,2}, А. В. Солдатов¹

Представлено академиком РАН В.И. Минкиным 19.02.2020 г.

Поступило 19.02.2020 г.

После доработки 14.04.2020 г.

Принято к публикации 25.05.2020 г.

Представлена методика синтеза наночастиц оксида цинка для биомедицинского применения. В качестве прекурсора использован металлоорганический координационный полимер ZIF-8, на основе которого получены наночастицы оксида цинка размером 20–30 нм. Также пористая структура ZIF-8 была использована для введения прекурсора кремния. В результате после термического разложения были получены наночастицы оксида цинка размером 5–6 нм, покрытые слоем SiO₂. Синтезированные материалы всесторонне охарактеризованы.

Ключевые слова: наночастицы, ZIF-8, цеолиты, фотодинамическая терапия, пористые материалы

DOI: 10.31857/S268695352003005X

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является эффективным методом диагностики и лечения злокачественных опухолей [1]. В основе ФДТ лежит использование фотосенсибилизаторов, накапливаемых преимущественно в патологической ткани. Взаимодействие фотосенсибилизатора и света приводит к образованию цитотоксических частиц, в том числе синглетного кислорода, которые характеризуются коротким временем жизни (<0.04 мкс) и коротким радиусом действия. Следовательно, токсичное воздействие ограничено тканью, которая содержит фотосенсибилизатор и подвергается воздействию света, что позволяет локализовать эффект терапии и снижает воздействие на весь организм в целом. Одобренные для стандартного лечения фотосенсибилизаторы поглощают свет в видимых областях спектра ниже 700 нм, что ограничивает область их применения из-за небольшой проникающей способности оптического излучения, блокируя доступ к более глубоко расположенным опухолям. Разработка фотосенсибилизаторов с поглощающей способностью в рентгеновской области спектра позво-

лит преодолеть ограничение по глубине проникновения [2]. Оксид цинка (ZnO) представляет собой полупроводниковый материал, обладающий радиолуминесценцией. Он используется для обнаружения ионизирующих излучений, включая излучение рентгеновского диапазона. Сцинтилляторы на основе цинка отличаются низкой токсичностью и являются привлекательными материалами для биомедицинских применений [3]. Так как оксид цинка находит широкое применение, был предложен ряд методов его получения [4, 5].

Нами были синтезированы и исследованы наночастицы оксида цинка, покрытые слоем оксида кремния, в качестве перспективного материала для рентгеновской ФДТ. В связи с тем, что биомедицинское применение требует узкого распределения частиц по размерам, был выбран двухстадийный синтез. На первом этапе был получен пористый металлоорганический координационный полимер ZIF-8, состоящий из ионов цинка, связанных через молекулы 2-метилимидазола в трехмерную кристаллическую структуру [6, 7]. Строеие данного материала благоприятно для получения наночастиц оксида цинка, так как кластеры, содержащие ионы цинка в каркасе ZIF-8, разделены между собой органическими молекулами, что способствует формированию наночастиц при термическом разложении [8]. Кроме того, пористая структура матрицы позволяет вводить дополнительные вещества в полости для предотвращения агрегации полученных наночастиц. В на-

¹ Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, Россия

*E-mail: vbutova@sfedu.ru

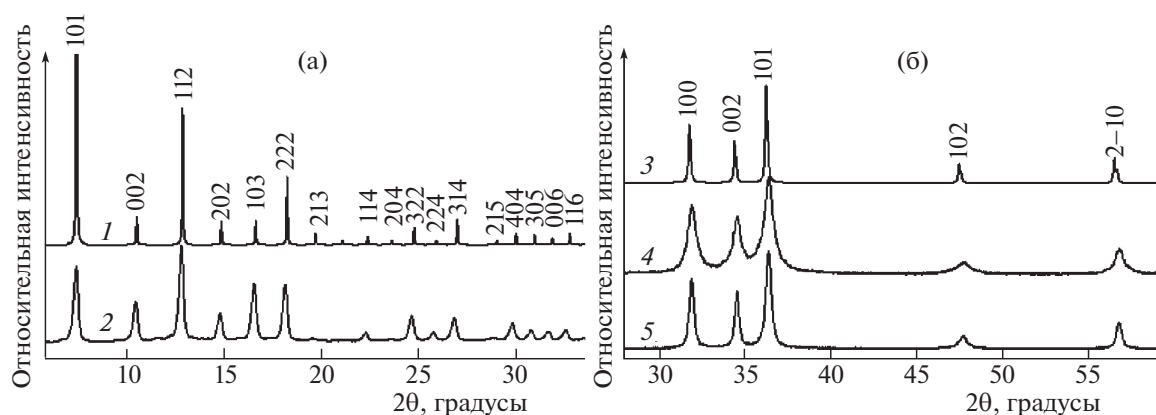


Рис. 1. (а) Экспериментальный (2) и расчетный (1) профили порошковой рентгеновской дифракции образца ZIF-8. Профиль (1) рассчитан согласно кристаллографическим данным (CCDC 602542). (б) Экспериментальные профили порошковой рентгеновской дифракции синтезированных образцов ZnO-T (4) и ZnO (5) в сравнении с профилем ZnO (3), рассчитанным согласно кристаллографическим данным (COD 2107059). Над отражениями приведены индексы Миллера.

стоящей работе для этой цели, а также для увеличения стабильности амфотерного ядра оксида цинка и дополнительного улучшения биологической совместимости, наночастицы были покрыты слоем оксида кремния. Как было показано ранее в ряде работ, наночастицы ZnO при внутриклеточном введении вызывают острую цитотоксичность, поскольку могут мешать пролиферации и выживанию клеток, поэтому обычно применяют модифицированный ZnO [3, 9]. Среди различных типов покрытий оболочки из диоксида кремния (SiO_2) демонстрируют оптическую прозрачность, высокую биосовместимость, высокую химическую и коллоидную стабильность и изменяемую толщину и пористость. Кроме того, этот тип модификации поверхности улучшает дисперсию наночастиц в водных солевых средах, уменьшая агрегацию, которая часто ограничивает использование и терапевтический эффект многих материалов, облегчает дальнейшую модификацию, позволяя присоединять различные лиганды, такие как белки, нуклеиновые кислоты, лекарственные препараты или другие наноматериалы [9].

Для получения ZIF-8 был использован гидротермальный синтез по разработанной нами ранее методике [10]. Нитрат цинка (2.24 ммоль) и 2-метилимидазол (8.90 ммоль) растворяли в 25 мл воды каждый. В раствор 2-метилимидазола добавляли триэтиламин (11.423 ммоль). Затем оба раствора смешивали в тefлоновом стакане, помещали в стальной реактор, закрывали герметично и нагревали при 120°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры белый осадок отделяли центрифугированием, промывали водой и высушивали при 80°C . Выход продукта составил 79.6%.

Для получения наночастиц оксида цинка порошок ZIF-8 был разделен на две части. Одну часть оставили без изменений, а вторую часть смешали с избытком тетраэтоксисилана, оставив пропитываться при комнатной температуре при непрерывном перемешивании в течение одного часа, затем отделили порошок центрифугированием, промыли один раз метанолом и высушили при 60°C . Далее обе части ZIF-8 прокалили на воздухе при 500°C в течение 2 часов. Образцы оксида цинка, полученные без дополнительной обработки, обозначены далее как ZnO, в то время как образцы, полученные дополнительной обработкой тетраэтоксисиланом, – ZnO-T.

Все синтезированные образцы были исследованы методом порошковой рентгеновской дифракции (рис. 1). Полученный гидротермально образец ZIF-8 представляет собой однофазный продукт со структурой, соответствующей описанной ранее в литературе [7, 8]. Профили образцов после прокаливания ZnO и ZnO-T содержат отражения фазы оксида цинка типа вюрцита, пространственная группа $P63mc$ (186).

Профильный анализ проводился в программе Jana2006. Основные результаты представлены в табл. 1. Для описания фона применяли 10-членный полином Чебышева. Форма пиков образца ZnO описана функцией псевдо-Войта, образца ZnO-T – функцией Лоренца. Уширение пиков объясняется малым размером частиц. Для определения диаметра частиц использовали два метода – по формуле Шеррера и метод Вильямсона-Холла [11]. В обоих случаях учитывался вклад пяти пиков: (100), (002), (101), (102) и (2–10). Для учета инструментального вклада в ширину пика в расчетах по формуле Шеррера использовали стандартный образец кварца.

Таблица 1. Данные профильного анализа образцов ZnO и ZnO-T. Размер частиц (*D*) рассчитан методами Вильямсона–Холла (ВХ) и по формуле Шеррера (Ш)

Образец	Параметры ячейки, Å		<i>D</i> , нм		Факторы сходимости		
	<i>a</i>	<i>c</i>	ВХ	Ш	<i>R_f</i>	<i>R_w</i>	χ^2
ZnO	3.2476(4)	5.2058(7)	32.3	32.0	0.1004	0.1444	1.32
ZnO-T	3.2476(8)	5.2089(14)	15.0	13.7	0.0905	0.1236	1.14

На изображениях образца ZIF-8, полученных с использованием просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ), представлены крупные кристаллы размером 1–2 мкм шестиугольной формы (рис. 2). Размер кристаллов полученных оксидов цинка значительно меньше. Гистограммы распределения частиц по размерам были построены на основании данных ПЭМ от 400 частиц для каждого образца. Как следует из полу-

ченного, большинство частиц образца ZnO имеют размер 25–35 нм, что хорошо согласуется с данными, полученными из уширения пиков порошковой дифракции. Частицы представляют собой отдельные кристаллы шестиугольной и квадратной формы (рис. 2). Образец ZnO-T представляет собой агломераты наночастиц размером 4.5–7.5 нм с небольшой примесью более крупных кристаллов, в полном соответствии с данными,

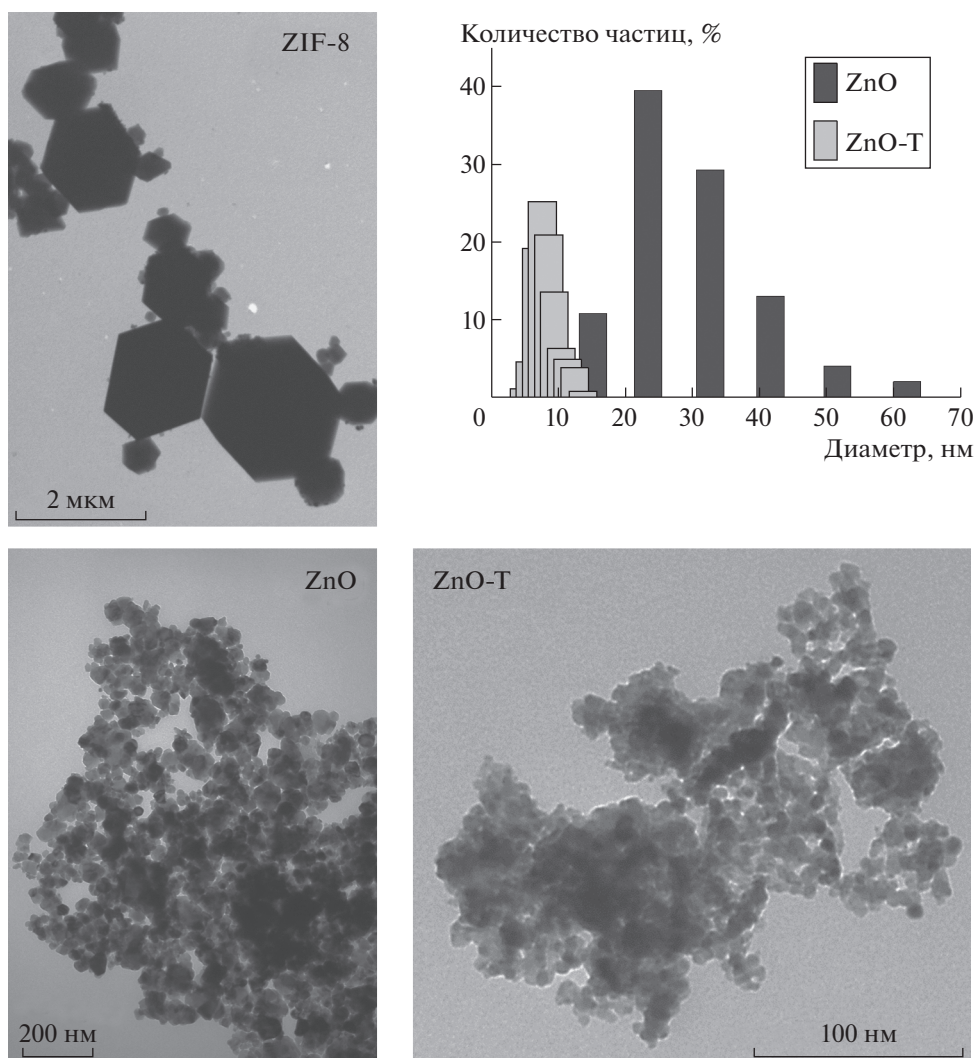


Рис. 2. Репрезентативные изображения синтезированных образцов, полученные с помощью ПЭМ. Представленная диаграмма демонстрирует распределение частиц ZnO и ZnO-T по размерам, согласно данным ПЭМ.

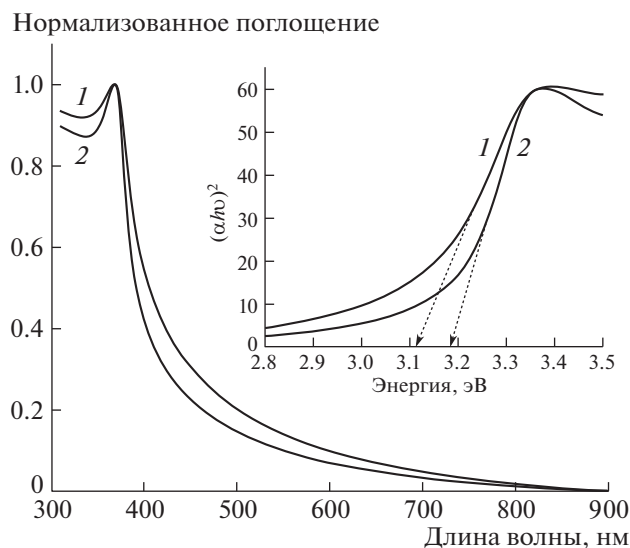


Рис. 3. Оптические спектры и их анализ для образцов ZnO-T (кривая 1) и ZnO (кривая 2).

полученными из дифрактограмм. Из диаграммы на рис. 2 видно, что образец ZnO-T представлен частицами со значительно меньшим разбросом размеров. При этом следует отметить, что частицы оксида цинка в образце ZnO-T имеют неровные края, что может указывать на слой аморфного оксида кремния на поверхности кристаллических частиц. Дополнительно энергодисперсионный рентгеновский микроанализ показал равномерное распределение атомов кремния по поверхности частиц оксида цинка, что также может указывать на формирование слоя SiO₂. Для подтверждения присутствия кремния в образце ZnO-T был проведен рентгенофлуоресцентный анализ. Согласно энергодисперсионному анализу в образце содержится 7.4 вес. % кремния, согласно рентгенофлуоресцентному – 6 вес. % кремния.

Измеренные оптические спектры образцов оксида цинка соответствуют литературным данным (рис. 3) [12]. Пик поглощения находится при 368 нм для обоих образцов, демонстрируя небольшое смещение в красную область спектра по сравнению с крупнокристаллическим оксидом цинка. Для оценки ширины запрещенной зоны полученных образцов использовали метод анализа спектров оптического поглощения, предложенный Тауком [15]. Этот метод широко применяется для исследования прямозонных полупроводников, в частности наноразмерного оксида цинка [13]. Ширина запрещенной зоны для образца ZnO составила 3.18 эВ, а для ZnO-T – 3.11 эВ, в то время как для крупнокристаллического образца характерно значение 3.3 эВ. Подобные смещения можно отнести к эффектам, обусловленным малым размером частиц, а также наличием кислородных вакансий [14].

Таким образом, было показано, что разложением металлоорганического координационного полимера ZIF-8 могут быть получены наночастицы оксида цинка размером 20–30 нм. Кроме того, дополнительная обработка пористой матрицы ZIF-8 тетраэтоксисилоном позволила получить частицы оксида цинка размером 5–6 нм, покрытые оксидом кремния. Мы предполагаем, что находящийся в порах тетраэтоксисилан, переходя при термической обработке в аморфный оксид кремния, препятствует агрегации зародышей оксида цинка. Последние образуются при взаимодействии с кислородом воздуха кластеров ZnN₄, формирующих кристаллическую решетку ZIF-8. Пленка SiO₂ на поверхности зародышей препятствует росту кристаллов ZnO и, соответственно, формируются наночастицы. Фазовая чистота материалов подтверждена данными порошковой рентгеновской дифракции. Размер частиц определен на основании уширения пиков рентгенограмм и из изображений ПЭМ. Оптические свойства и ширина запрещенной зоны подтверждают формирование наночастиц. Полученные материалы перспективны для биомедицинских применений, в частности, для рентгеновской ФДТ в онкологии, которая в настоящее время является новым интенсивно развивающимся направлением [16].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 19-15-00305).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dolmans D., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2003. V. 3. № 5. P. 380–387.
2. Morgan N.Y., Kramer-Marek G., Smith P.D., et al. Nanoscintillator conjugates as photodynamic therapy-based radiosensitizers: calculation of required physical parameters // *Radiat. Res.* 2009. V. 171. № 2. P. 236–244.
3. Generalov R., Kuan W.B., Chen W., et al. Radiosensitizing effect of zinc oxide and silica nanocomposites on cancer cells // *Colloids. Surf.* 2015. V. 129. P. 79–86.
4. Shaporev A.S., Ivanov V.K., Lebedev V.A., Churagulov B.R., Tretyakov Y.D. Photocatalytic activity of nanodispersed zinc oxide synthesized by hydrothermal microwave route // *Dokl. Chem.* 2010. V. 434. Part 1. P. 223–225.
5. Sharikov F.Y., Ivanov V.K., Tretyakov Y.D. Hydrothermal synthesis of ultrafine ZnO powders as investigated by calvet calorimetry // *Dokl. Chem.* 2006. V. 410. Part 2. P. 185–188.
6. Timofeeva M.N., Paukshitis E.A., Panchenko V.N., Shefer K.I., Isaeva V.I., Kustov L.M., Gerasimov E.Y. Tuning the Catalytic Performance of Novel Composites Based on ZIF-8 and Nafen through Dimensional

- and Concentration Effects in the Synthesis of Propylene Glycol Methyl Ether // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. V. 2019. № 26. P. 4215–4225.
7. Isaeva V.I., Barkova M.I., Kustov L.M., Syrsova D.A., Efimova E.A., Teplyakov V.V. *In situ* synthesis of novel ZIF-8 membranes on polymeric and inorganic supports // *J. Mater. Chem. A*. 2015. V. 3. № 14. P. 7469–7476.
 8. Pan L., Muhammad T., Ma L., et al. MOF-derived C-doped ZnO prepared via a two-step calcination for efficient photocatalysis // *Appl. Catal. B: Environ.* 2016. V. 189. P. 181–191.
 9. Navarro-Palomares E., Gonzalez-Saiz P., Renero-Lecuna C., Martin-Rodriguez R., Aguado F., Gonzalez-Alonso D., Barquin L., Gonzalez J., Banobre-Lopez M., Fanarraga M.L., Valiente R. Dye-doped biodegradable nanoparticle SiO₂ coating on zinc- and iron-oxide nanoparticles to improve biocompatibility and for *in vivo* imaging studies // *Nanoscale*. 2020. V. 12. № 10. P. 6164–6175.
 10. Butova V.V., Budnyk A.P., Bulanova E.A., et al. Hydrothermal synthesis of high surface area ZIF-8 with minimal use of TEA // *Solid State Sci.* 2017. V. 69. P. 13–21.
 11. Holzwarth U., Gibson N. The Scherrer equation versus the 'Debye-Scherrer equation' // *Nat. Nanotechnol.* 2011. V. 6. № 9. P. 534–534.
 12. Pudukudy M., Yaakob Z. Facile Synthesis of Quasi Spherical ZnO Nanoparticles with Excellent Photocatalytic Activity // *J. Cluster Sci.* 2015. V. 26. № 4. P. 1187–1201.
 13. Viezbicke B.D., Patel S., Davis B.E., Birnie D.P. Evaluation of the Tauc method for optical absorption edge determination: ZnO thin films as a model system // *Phys. Status Solidi B*. 2015. V. 252. № 8. P. 1700–1710.
 14. Wang J.P., Wang Z.Y., Huang B.B., et al. Oxygen Vacancy Induced Band-Gap Narrowing and Enhanced Visible Light Photocatalytic Activity of ZnO // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2012. V. 4. № 8. P. 4024–4030.
 15. Tauc J. Optical properties and electronic structure of amorphous Ge and Si // *Mater. Res. Bul.* 1968. V. 3. № 1. P. 37–46.
 16. Fan W.P., Huang P., Chen X.Y. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy // *Chem. Soc. Rev.* 2016. V. 45. № 23. P. 6488–6519.

SYNTHESIS OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES COATED WITH SILICON OXIDE

V. V. Butova^{a,b,#}, V. A. Polyakov^{a,b}, E. A. Erofeeva^a, Zhengyou Li^a, M. A. Soldatov^{a,b}, and A. V. Soldatov^a

^a The Smart Materials Research Institute, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

^b Federal Research Centre the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation

[#]E-mail: vbutova@srfedu.ru

Presented by Academician of RAS V. I. Minkin February 19, 2020

New technique of synthesis of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications is reported. As a precursor, the metal-organic framework ZIF-8 was used, on the basis of which zinc oxide nanoparticles of size 20–30 nm were obtained. Moreover, a porous ZIF-8 structure was used for introduction silicon source. As result, after thermal decomposition, zinc oxide nanoparticles with 5–6 nm size coated by SiO₂ layer were obtained. Synthesized materials were comprehensively characterized.

Keywords: nanoparticles, ZIF-8, zeolites, photodynamic therapy, porous materials