

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦИНКА, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДИФОСФАТОМ БЕТУЛИНА

**А.А. Балакирева**

аспирант, Центральная научно-исследовательская лаборатория,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия)

**Д.А. Пантелеев**

к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия)

**Д.С. Малыгина**

к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия)

**Д.В. Орехов**

к.х.н.,  
ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева» (г. Нижний Новгород, Россия)

**И.В. Спицкая**

к.фарм.н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия)

**Н.Б. Мельникова**

д.х.н., профессор,  
ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева» (г. Нижний Новгород, Россия)  
E-mail: melnikovanb@gmail.com

**Актуальность.** Наноразмерные частицы оксида цинка (ZnO NPs) являются перспективным компонентом лекарственных средств при лечении различных дерматологических заболеваний благодаря тому, что проявляют высокие антиоксидантные и прооксидантные и иммуномодулирующие свойства, способны воздействовать на клеточную мембрану бактерий, вызывая апоптоз, а также выполнять функции вектора доставки активных фармацевтических ингредиентов, поскольку обладают высокой проницаемостью через кожу. Имобилизация на поверхность наночастиц оксида цинка тритерпеноидов лупанового ряда позволяет решить основную проблему при создании раневых покрытий с ZnO NPs на основе полимерных материалов – нестабильность наночастиц, их агрегация и возможность образования «белковой короны» при проникании через кожу. В качестве тритерпеноида лупанового ряда был выбран дифосфат бетулина (ДФБ), проявляющий ранозаживляющие, антиоксидантные, противоопухолевые и противоожоговые свойства и являющийся потенциальным активным фармацевтическим ингредиентом для лечения кожных заболеваний.

**Цель исследования** – разработка метода синтеза стабильных ZnO NPs с иммобилизованным дифосфатом бетулина, изучение их физико-химических свойств, стандартизация и валидация методики количественного определения ZnO NPs, модифицированных дифосфатом бетулина (ZnO NPs-ДФБ).

**Материал и методы.** Физико-химические свойства полученных ZnO NPs-ДФБ были исследованы такими методами, как ИК-, УФ- и фотолюминесцентная спектроскопия, определение гидродинамического диаметра, дзета-потенциала и удельной поверхности. Данными методами была доказана подлинность исследуемых наночастиц.

**Результаты.** При помощи порошковой рентгеновской дифракции и сканирующей электронной микроскопии показано, что иммобилизации ДФБ на поверхность ZnO NPs не изменяла структуру и практически не влияла на размер наночастиц.

**Выводы.** Экспериментально обосновано получение ZnO NPs с иммобилизованными ДФБ двумя способами (кипячение наночастиц оксида цинка в спиртовом растворе ДФБ или в растворе гидрата динатриевой соли ДФБ в присутствии фосфатного буфера). Методика количественного определения оксида цинка в субстанции ZnO NPs-ДФБ удовлетворяет критериям правильности и сходимости.

**Ключевые слова:** наночастицы оксида цинка, 3,28-дифосфат бетулина, стандартизация субстанции.

**Для цитирования:** Балакирева А.А., Пантелеев Д.А., Малыгина Д.С., Орехов Д.В., Спицкая И.В., Мельникова Н.Б. Физико-химические свойства наночастиц оксида цинка, модифицированных дифосфатом бетулина. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(3):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-01>

Наноразмерные частицы оксида цинка (ZnO NPs) привлекают пристальное внимание медиков, фармацевтов и материаловедов, как перспективный компонент лекарственных средств при лечении различных дерматологических заболеваний [1]. ZnO NPs проявляют высокие антиоксидантные и прооксидантные свойства, способны воздействовать на клеточную мембрану бактерий, вызывая апоптоз. Кроме того, ZnO NPs могут проявлять функции вектора доставки активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), поскольку обладают высокой проницаемостью через кожу [2]. Влияние ZnO NPs на заживление ран определяется также их иммуномодулирующими свойствами [3].

Основной проблемой при создании раневых покрытий с ZnO NPs на основе полимерных материалов [4, 5] является нестабильность наночастиц, их агрегация и возможность образования «белковой короны» при проникании через кожу [6, 7].

Дифосфат бетулина (ДФБ) – тритерпеноид лупанового ряда, полученный этерификацией спиртовых групп природного бетулина, проявляет ранозаживляющие, антиоксидантные, противовоспалительные и противоожоговые свойства [8] и является потенциальным АФИ для лечения кожных заболеваний (рис. 1).

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – разработка метода синтеза стабильных ZnO NPs с иммобилизованным ДФБ, изучение их физико-химических свойств, стандартизация и валидация методики количественного определения ZnO NPs-ДФБ.

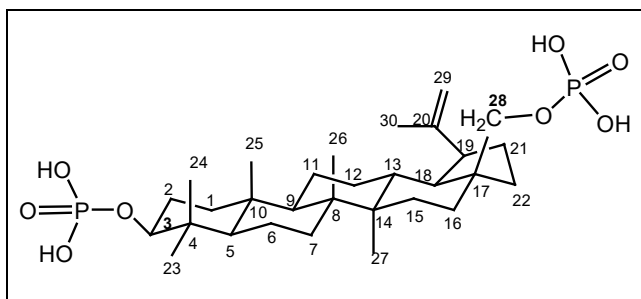


Рис. 1. Формула 3,28-дифосфата бетулина

Ранее авторами была исследована иммобилизация молекул ДФБ на поверхность ZnO NPs [9]. Изотерма адсорбции ДФБ на поверхность ZnO NPs соответствует изотерме Ленгмюровского типа, что обычно характеризует хемосорбционное связывание. При взаимодействии молекул ДФБ с ионами цинка как на модели Ленгмюровских монослоев на водных растворах солей цинка, так и на перенесенных на твердую подложку слоях, соле-

вые структуры ДФБ с цинком могут принимать различные положения, в том числе располагаясь перпендикулярно к плоскости раздела фаз.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Синтез ZnO NPs (золь-гель метод)** проводили в соответствии с работой [10]. К раствору цинка ацетата дигидрата (30 мл, 1,5%) в этаноле (96%) прибавляли по каплям раствор NaOH (10 мл, 2,0%) в этаноле (96%), охлаждая на ледяной бане и перемешивая в течение 5–10 мин. Образовавшийся белый хлопьевидный осадок осаждали 60 мл гептана, промывали этанолом и гептаном, сушили (5 ч при 105±5 °С).

**Материалы и реактивы.** Дифосфат бетулина (ДФБ, луп-20(29)-ен-3 $\alpha$ , $\beta$ ,28-дифосфат) получали в соответствии с методикой [8]. Этанол 95%-ный; ацетат цинка дигидрат, натрия гидроксид, гидроксид лития моногидрат и триэтаноламин были получены в ООО «ВЕКОС» (Россия).

### Получение ZnO NPs с иммобилизованным ДФБ:

100 мг свежеприготовленных ZnO NPs помещали в колбу и добавляли 20 мл спиртового 5·10<sup>-3</sup> М раствора ДФБ. Смесь нагревали при кипячении в течение 4 ч. Полученные частицы отмывали этанолом и гептаном и сушили при 100±5 °С;

100 мг свежеприготовленных ZnO NPs помещали в колбу, добавляли 10 мл 4%-ного раствора гидрата динатриевой соли ДФБ (Na<sub>2</sub>ДФБ·11H<sub>2</sub>O), приливали 10 мл фосфатного буферного раствора с pH 7,4. Смесь кипятили в течение 4 ч. Осадок отмывали этанолом и сушили при 100±5 °С.

**Приборы.** УФ-спектры получали в области 220–280 нм на UV-Vis спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония), флуоресцентные (ФЛ) спектры – на спектрофлуориметре RF-600 (Shimadzu, Япония), ИК-спектры – на Фурье-ИК спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония) в области 4000–400 см<sup>-1</sup> (таблетки KBr).

**Хроматограммы** получали на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-20Avp (Shimadzu, Япония) в ОФ-режиме с диодно-матричным УФ-детектированием ( $\lambda$  = 196 и 210 нм), колонка Discovery C18 (25 см × 4,6 мм, 5 мкм, Supelco).

**Порошковые рентгеновские дифрактограммы** получали на приборе XRD-6000 (Shimadzu, Япония) при 295(2) К с Cu K $\alpha$  излучением ( $\lambda$  = 1,5418 Å) в геометрии отражения Брэгга–Брентано.

**Дзета-потенциал** исследовали методом электрофоретического светорассеяния с анализом фаз

на приборе NanoBrook Omni (Brookhaven Instruments, США).

Усредненный гидродинамический весовой диаметр наночастиц ZnO в растворе Na-ДФБ определяли методом динамического рассеяния света (ДРС) в режиме полимодального анализа корреляционной функции (25±0,1 °С, угол 90° в диапазоне от 0,1 до 5000 нм в 1 см полистирольных кюветках), спектрометр NanoBrook Omni (Brookhaven Instruments, США).

Количественный анализ цинка оксида в порошке проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС), предварительно растворив образцы в азотной кислоте (лампа полого катода λ = 213,9 нм, среда воздух–ацетилен, 2,2 л·мин<sup>-1</sup>).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все полученные образцы ZnO NPs содержали в Фурье ИК-спектрах полосу, характерную для валентных колебаний наночастиц в оксиде цинка: Zn-O (ν 450–500 см<sup>-1</sup>) [8]. В спектре ZnO NPs-ДФБ

наблюдали также полосы валентных колебаний, характерных для эфира фосфорной кислоты бетулина по спиртовым группам: ν (P=O), ν (C-O), ν (P-O), ν (O-H) (табл. 1).

Специфичность Фурье ИК-спектров ZnO NPs доказана сравнением со спектрами ацетата цинка, нитрата цинка – прекурсоров и примесей, в которых отсутствует полоса в области 450–470 см<sup>-1</sup>.

Порошковым рентгеновским фазовым анализом доказана гексагональная структура вюрцита (пик 100: 2θ = 36,22°; пик 002: 2θ = 47,54°; пик 110: 2θ = 56,62°) для полученных ZnO NPs и ZnO NPs-ДФБ со средним размером 15–20 нм (рис. 2а,в). Средний размер кристаллитов рассчитывали по формуле Шеррера

$$D = \frac{0,89\lambda}{\beta \cos \theta},$$

где 0,89 – безразмерный коэффициент формы частиц; λ – длина волны рентгеновского излучения, равная 0,154 нм; β – ширина рефлекса на полувысоте в рад; θ – угол рассеяния.

Таблица 1. Фурье ИК-спектры ZnO NPs

Субстанция	Волновое число ν, см <sup>-1</sup>
ZnO NPs	3400–3300 (ν OH); 450–500 (ν ZnO NPs)
ZnO NPs-ДФБ	3400–3300 (ν OH); 2331, 2342 (ν POH); 1216–1196; 1200–900 (C-O); 110–940 (ν P-O, P=O); 450–500 (ν ZnO NPs)
ДФБ	2331, 2342 (ν POH); 1216–1196; 1100–940 (ν P-O, P=O); 1200–900 (C-O)

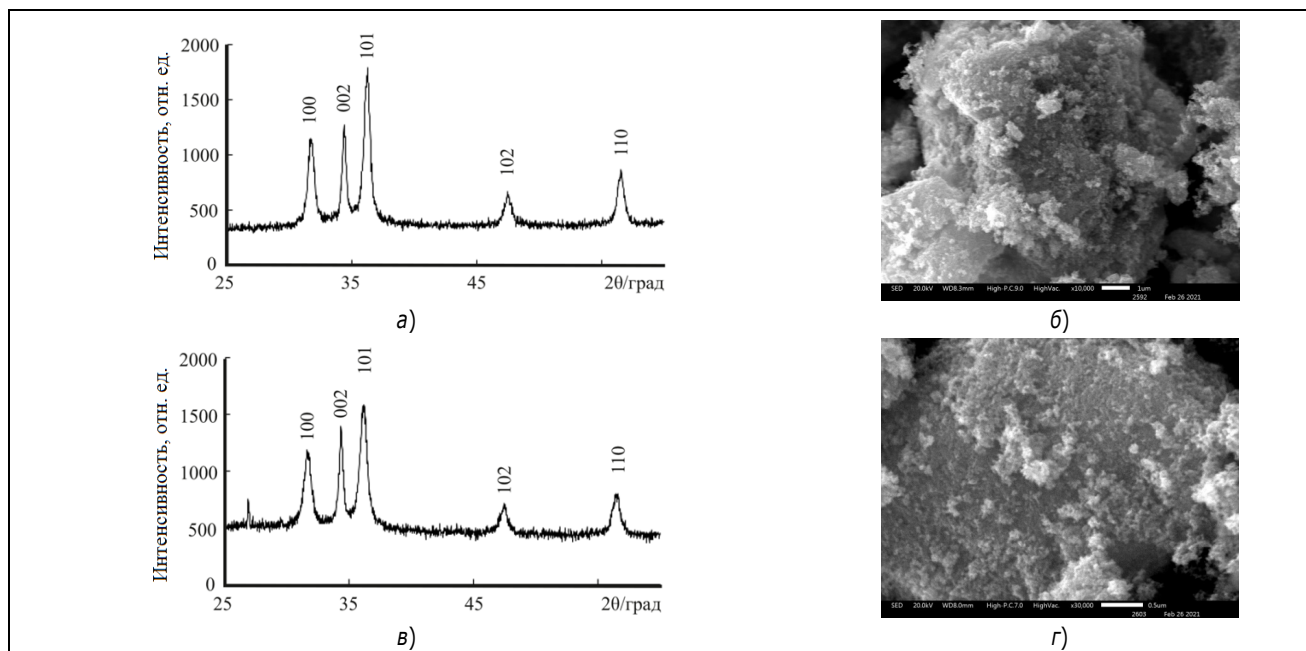


Рис. 2. Рентгеновские дифрактограммы ZnO NPs (а) и ZnO NPs-ДФБ (в); СЭМ-изображения ZnO NPs (б, ув. x10000) и ZnO NPs-ДФБ (г, ув. x10000)

Визуализация полученных порошков ZnO NPs и ZnO NPs-ДФБ, выполненная методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), показала высокодисперсную поверхность (рис. 2,б,г). Таким образом, модификация ZnO NPs путем иммобилизации ДФБ на их поверхность не изменяла структуру и практически не влияла на размер наночастиц.

Полоса поглощения в УФ-спектрах ZnO NPs (27,2 мг/%) и ZnO NPs-ДФБ при этой же концентрации, характеризующая переходом электронов из валентной зоны в зону проводимости, наблюдалась в области от  $360 \pm 5$  нм (рис. 3,а).

При анализе данных образцов УФ-спектрофотометрическим методом отмечалась полоса поглощения в области 350–370 нм (рис. 3,а).

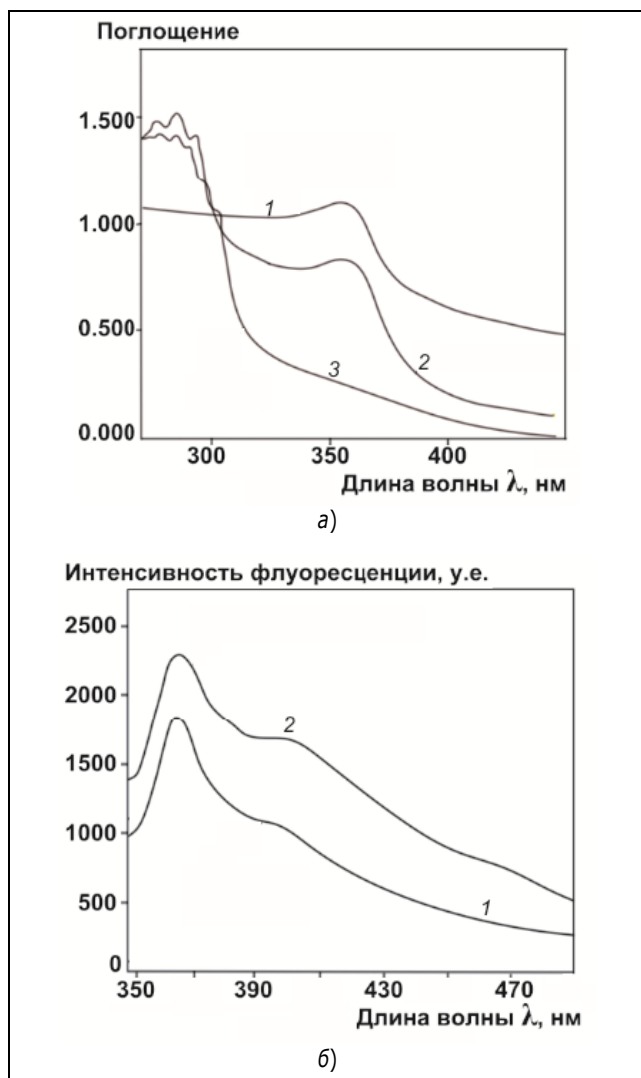


Рис. 3. УФ-спектры (а) и ФЛ-спектры (б) образцов: 1 – ZnO NPs, полученные золь-гель методом; 2 – ZnO NPs-ДФБ; 3 – ДФБ

За счет адсорбции ДФБ происходит блокирование межузловых дефектов цинка, которое уменьшает эффект лазерной абляции, что и проявляется в УФ-спектре в виде данной полосы поглощения. Было показано, что спектры флуоресценции образцов ZnO NPs и ZnO NPs-ДФБ имеют сине-фиолетовую эмиссию в области 360–420 нм (рис. 3,б), что характерно для наночастиц с большой концентрацией дефектов, таких как дислокации, поверхностные ловушки и зерна. В спектрах флуоресценции ДФБ в водных и неводных растворах эмиссия не наблюдалась. Специфичность УФ-спектров ZnO NPs доказана сравнением со спектрами ацетата цинка, нитрата цинка – прекурсоров и примесей, в которых полоса в области 350–370 нм отсутствует.

Метод ДРС в мультимодальном режиме показал наличие нескольких мод, указанных в табл. 2, а также усреднённые по интенсивности гидродинамические диаметры наночастиц с гидратной оболочкой.

Показано, что величина *дзета*-потенциала зависела от растворителя и времени выдержки наночастиц в растворах, поскольку при неизменной концентрации ZnO NPs (12,5 мг/%) изменялась от +15,9 мВ в воде до –14,83 мВ для ZnO NPs-ДФБ в среде фосфатного буфера с pH 7,4 (табл. 2). Отрицательный заряд частиц и большой гидродинамический диаметр в растворе (до 3500 нм) обеспечивают высокую стабильность модифицированных ZnO NPs.

Гидродинамический диаметр наночастиц характеризует толщину гидратной оболочки, препятствующей агрегации наночастиц. В рассматриваемом случае большие значения гидродинамического диаметра коррелируют с высокими значениями удельной поверхности ( $67,9 \text{ м}^2/\text{г}$ ) [11]. Эти результаты находятся в соответствии с литературными данными [12, 13]: наночастицы оксида цинка размером 30–40 нм имели гидродинамический диаметр 980 нм [12], а для ZnO NPs размером 20 нм был определен гидродинамический диаметр 1976 нм [13].

Таким образом, для надёжной идентификации ZnO NPs и ZnO NPs модифицированных ДФБ требуются Фурье ИК-, УФ-, ФЛ-спектры, оценка среднего гидродинамического диаметра частиц в фосфатном буферном растворе, определение удельной поверхности, измерение *дзета*-потенциала в воде и в фосфатном буферном растворе при pH 7,4.

Количественное определение ZnO NPs в субстанции ZnO NPs-ДФБ проводили методом трилонометрии (ГФ XIV) и с использованием ААС. Методика количественного определения ZnO NPs методом ААС является избирательной и селективной. Калибровочный график имеет вид  $Abs = y = 0,4829C_{Zn} - 0,0018$ , где  $[C_{Zn}] = \text{мг/л}$ . Предел обнаружения – 0,01 мг/мл; предел количественного определения – 0,03 мг/мл.

Ранее было показано [9], что 1 г ZnO NPs адсорбирует 0,1 г ДФБ. Исходя из этих данных, рассчитывали содержание оксида цинка в каждой навеске субстанции ZnO NPs-ДФБ, взятой для количественного определения.

**Таблица 2. Размеры гидродинамического диаметра (D) и дзета-потенциал ZnO NPs и ZnO NPs-ДФБ\***

Условия анализа**	NPs	D, нм Мультимодальное рассеяние				ζ-потенциал, мВ
		по интенсивности	Д <sub>среднее</sub>	по объему	Д <sub>среднее</sub>	
Этанол : вода (1:1)	ZnO NPs	80–130; 300–400	<b>292</b>	70–120; 420–440	<b>218</b>	-7,75±1,74
	ZnO NPs-ДФБ	70–100; 360–450	<b>451</b>	80–130; 430–450	<b>338</b>	-4,53±1,34
Фосфатный буферный раствор pH 7,4	ZnO NPs	60–100; 350–450	<b>342</b>	60–90; 440–440	<b>214</b>	-1,22±2,07
	ZnO NPs-ДФБ	450–800; 3000–4500; 40,60, 130	<b>542</b>	35–55; 444; 744; 3500	<b>364</b>	-4,83±2,12

Примечание: \* – образцы наночастиц предварительно выдерживали при указанных условиях в течение 24 ч; \*\* – ζ-потенциал ZnO NPs в дистиллированной воде был равен +15,9 мВ.

**Таблица 3. Результаты количественного определения оксида цинка в субстанции ZnO NPs-ДФБ по методу «введено-найденно»**

Введено, мг		Найдено ZnO NPs, мг	Выход, %	Метрологические характеристики
ZnO NPs-ДФБ	ZnO NPs			
25	22,73	22,82	100,40	X <sub>ср</sub> = 100,5 SD = 1,90 RSD = 1,89%
25	22,73	22,55	99,20	
25	22,73	22,64	99,60	
50	45,45	44,55	98,00	
50	45,45	45,64	100,40	
50	45,45	47,27	104,00	
75	68,18	70,00	102,67	
75	68,18	67,45	98,93	
75	68,18	69,09	101,33	

Правильность методики подтверждали методом «введено-найденно». Отношение количества введенного ZnO NPs к найденному (X<sub>ср</sub>) в процентах соответствовало 100,5%, что характеризует разработанную методику как правильную (табл. 3).

Методика удовлетворяет требованиям по сходимости для ZnO NPs, о чем свидетельствуют критерии приемлемости RSD%=1,89%.

Количество иммобилизованного ДФБ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [8] после экстракции ДФБ спиртовым раствором в течение часа при перемешивании. Примеси металлов (Ca, Fe, Li, Na) и кремния определяли методом масс-спектро-

метрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP): не более 20 м.д. Ca, Fe; не более 1 м.д. Li.

### ВЫВОДЫ

Экспериментально обосновано получение ZnO NPs с иммобилизованными ДФБ двумя способами – кипячением наночастиц оксида цинка в спиртовом растворе ДФБ или в растворе гидрата динатриевой соли ДФБ в присутствии фосфатного буфера. Исследованы физико-химические свойства полученных ZnO NPs-ДФБ такими методами, как ИК-, УФ- и фотолуминесцентная спектроскопия, определение гидродинамического диаметра, дзета-потенциала и удельной поверхности, для

установления подлинности субстанции. При помощи порошковой рентгеновской дифракции и сканирующей электронной микроскопии было показано, что иммобилизации ДФБ на поверхность ZnO NPs не изменяет структуру и практически не влияет на размер наночастиц.

Методика количественного определения оксида цинка в субстанции ZnO NPs-ДФБ удовлетворяет критериям правильности и сходимости.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., et al. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol. Res. Pract.* 2014; 1–11.
2. Jiang J., Pi J., Cai J. The Advancing of Zinc Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2018; 1–18.
3. Wessels I., Maywald M., Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients.* 2017; 9: 1286.
4. Luo Z., Liu J., Lin H., et al. In situ Fabrication of Nano ZnO/BCM Biocomposite Based on MA Modified Bacterial Cellulose Membrane for Antibacterial and Wound Healing. *Int. J. Nanomed.* 2020; 15: 1–15.
5. Zhao S.-W., Guo C.-R., Hu Y.-Z., et al. The preparation and antibacterial activity of cellulose/ZnO composite: A review. *Open Chem.* 2018; 16: 9–20.
6. Bhunia A.K., Samanta P.K., Saha S., et al. ZnO nanoparticle-protein interaction: Corona formation with associated unfolding. *Appl. Phys. Lett.* 2013; 103(14): 143701.
7. Hassanian M., Aryapour H., Goudarzi A., et al. Are zinc oxide nanoparticles safe? A structural study on human serum albumin using in vitro and in silico methods. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2021; 39(1): 330–335.
8. Melnikova N., Vorobyova O., Balakireva A., et al. The New Pharmaceutical Compositions of Zinc Oxide Nanoparticles and Triterpenoids for the Burn Treatment. *Pharmaceuticals.* 2020; 13: 207.
9. Мельникова Н.Б., Малыгина Д.С., Воробьева О.А. и др. Свойства лангмюровских и иммобилизованных слоев дифосфата бетулина на водных растворах сульфата цинка и на поверхности наночастиц оксида цинка. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2021; 2: 289–300 (Mel'nikova N.B., Malygina D.S., Vorob'eva O.A. i dr. Svoystva lengmjurovskih i immobilizovannyh sloev difosfata betulina na vodnyh rastvorah sul'fata cinka i na poverhnosti nanochastic oksida cinka. *Izvestija Akademii nauk. Serija himicheskaja.* 2021; 2: 289–300).
10. Bera D., Qian L., S. Subir, et al. Photoluminescence of ZnO quantum dots produced by a sol-gel process. *Opt. Mater.* 2008; 30: 1233–1239.
11. Melnikova N., Knyazev A., Nikolskiy V., Peretyagin P., Belyaeva K., Nazarova N., Liyaskina E., Malygina D., Revin V. Wound Healing Composite Materials of Bacterial Cellulose and Zinc Oxide Nanoparticles with Immobilized Betulin Diphosphate. *Nanomaterials.* 2021; 11(3): 713.
12. Lee G., Lee B., Kim K.-T. Mechanisms and effects of zinc oxide nanoparticle transformations on toxicity to zebrafish embryos. *Environ. Sci.: Nano.* 2021; 8: 1690–1700.
13. Yu J., Kim H.-J., Go M.-R., Bae S.-H., Choi S.-J. ZnO Interactions with Biomaterials: Effect of Particle Size on ZnO-Protein Corona. *Nanomaterials.* 2017; 7(11): 377.

Поступила после доработки 26 декабря 2021 г.

## PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES MODIFIED WITH BETULIN DIPHOSPHATE

© Authors, 2022

### A.A. Balakireva

Post-graduate Student, the Central Research Laboratory, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

### D.A. Panteleev

Ph.D. (Chem.), Associate Professor, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

### D.S. Malygina

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

### D.V. Orekhov

Ph.D. (Chem.), Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev (Nizhny Novgorod, Russia)

### I.V. Spitskaya

Ph.D. (Pharm.), Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

### N.B. Melnikova

Dr. Sc. (Chem.), Professor, Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev (Nizhny Novgorod, Russia)  
E-mail: melnikovanb@gmail.com

**Relevance.** Zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) are a promising component of drugs in the treatment of various dermatological diseases, due to the fact that they exhibit high antioxidant, prooxidant, and immunomodulatory properties. ZnO NPs are able to act on the bacterial cell membrane, causing apoptosis, and they are also capable of acting as a delivery vector for active pharmaceutical ingredients, because they are highly permeable through the skin. Immobilization of lupan triterpenoids on the surface of zinc oxide nanoparticles makes it possible to solve the main problem in creating wound dressings with ZnO NPs based on polymeric materials, such as the instability of nanoparticles, their aggregation, and the possibility of a "protein corona" forming when penetrating through the skin. As a triterpenoid of the lupane series, betulin diphosphate (BDP) was chosen, which exhibits wound healing, antioxidant, anti-tumor and anti-burn properties. BDP is a potential active pharmaceutical ingredient for the treatment of skin diseases.

**The aim** of the work was to develop a method for the synthesis of stable ZnO NPs with immobilized betulin diphosphate, study their physicochemical properties, standardize and validate the procedure for the quantitative determination of ZnO NPs modified with betulin diphosphate (ZnO NPs-BDP).

**Material and methods.** The physicochemical properties of the obtained ZnO NPs-BDP were studied by methods such as IR, UV, and photoluminescent spectroscopy, determination of the hydrodynamic diameter, zeta potential, and specific surface area. The identification of the studied nanoparticles was carried out using these methods.

**Results.** Using powder X-ray diffraction and scanning electron microscopy, it was shown that the immobilization of BDP on the surface of ZnO NPs did not change the structure and practically did not affect the size of the nanoparticles.

**Conclusion.** Thus, we experimentally substantiated the method of obtaining ZnO NPs with immobilized BDP by two methods (boiling zinc oxide nanoparticles in an alcoholic solution of BDP or in a solution of BDP disodium salt hydrate in the presence of a phosphate buffer). The method for the quantitative determination of zinc oxide in the ZnO NPs-BDP substance satisfies the criteria for accuracy and repeatability.

**Key words:** zinc oxide nanoparticles, betulin 3,28-diphosphate, substance standardization.

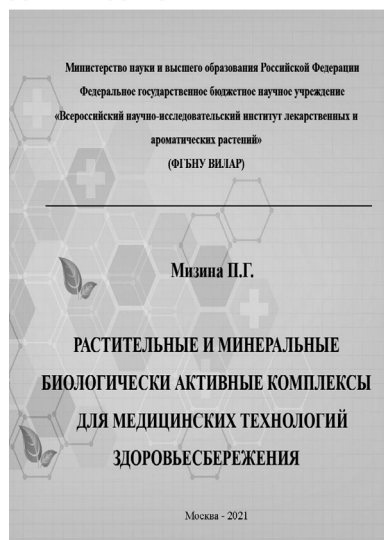
**For citation:** Balakireva A.A., Pantelev D.A., Malygina D.S., Orekhov D.V., Spitskaya I.V., Melnikova N.B. Physicochemical properties of zinc oxide nanoparticles modified with betulin diphosphate. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(3):3-9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-01>



## ИЗДАНИЯ ФГБНУ ВИЛАР

### РАСТИТЕЛЬНЫЕ И МИНЕРАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Автор: Мизина П.Г.



Монография содержит краткую информацию об использовании в нашей стране некоторых природных компонентов в оздоровлении человека. Обобщены материалы литературных данных и результаты собственных исследований по различным природным компонентам растительного и минерального происхождения, которые используются в медицинских технологиях здоровьесбережения. Материал данной монографии ни в коей мере не является справочником по терапии тех или иных патологий с применением природных биологически активных компонентов, поэтому в ней не содержатся конкретные рецепты и рекомендации по их использованию.

Целью краткого обобщения имеющейся информации по некоторым природным биологически активным комплексам является необходимость снова и снова обратить внимание специалистов и всех интересующихся вопросами здоровьесбережения на то, что в природе заложены огромные запасы оздоровительных компонентов, которые можно успешно использовать, но (!) при условии наличия глубоких знаний и профессиональных умений по их назначению и применению.

Монография рассчитана на специалистов в области медицинских технологий здоровьесбережения, научных работников, аспирантов, магистров, бакалавров, студентов и ни в коей мере не является рекламой тех или иных природных компонентов.

Материал данной работы может быть интересен и широкому кругу читателей.

По вопросам приобретения книг и монографий обращаться в ФГБНУ ВИЛАР:  
117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7; +7 (495) 338-11-09; e-mail: vilarnii@mail.ru  
<http://vilarnii.ru/institute/our-publications/>