

УДК 615.4

DOI 10.24412/2312-2935-2024-1-148-163

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА, КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ ФТОРУРАЦИЛА С НАНОЧАСТИЦАМИ

А.Ю.Петров^{1,2}, А.М..Мельников^{1,2}, А.С.Конев², В.С. Гавико², М.А.Уймин²

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

² ФГБУН «Институт физики металлов имени М.Н. Михеева» Уральское отделение РАН, г. Екатеринбург

Введение: разработка новых лекарственных препаратов является стратегической задачей фармацевтической промышленности. Новые лекарственные препараты и лекарственные формы создаются для лечения разных заболеваний. Важным направлением является разработка лекарственных форм для лечения онкологических заболеваний местного применения.

Цель: разработка состава, технологии производства, методик количественного определения и объяснение фармакологического действия мягкой лекарственной формы на основе фторурацила с наночастицами.

Материалы и методы: использовали 5 –фторурацил производства Наньтун Цзинхуа Фармасьютикал Ко.Лтд. Количественное определение проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии ВЭЖХ (Shimadzu Corporation, Киото, Япония). Для получения наночастиц использовали установку газофазного синтеза индукционно-левитационной плавки.

Результаты: проведён синтез наночастиц. Получена лекарственная форма, содержащая в качестве действующего вещества фторурацил с наночастицами, за основу был взят полиэтиленгликоль (ПЭГ) с различной молекулярной массой. Общий состав лекарственной формы: Фторурацил – 5 г (5%), системы доставки с магнитным откликом. Наночастицы Fe₃O₄ - 0,100 г (0,1%), размер наночастиц 40нм. Вспомогательные вещества ПЭГ 400 – 59,13 г, ПЭГ 1000 – 24,4 г, Натрия гидроксид 1,37 гр, Вода 10 мл.

Предложена аппаратная схема получения мазей. Разработаны условия хроматографирования. Проведена валидация метода, при которой определены показатели линейности, точности методики, проведены метрологические характеристики определения фторурацила в мягкой лекарственной форме. Определены магнитные свойства наночастиц железа Fe₃O₄ с помощью метода Фарадея. Предложена модель действия лекарственной формы с наночастицами.

Выводы: предложен состав мягкой лекарственной формы на основе фторурацила с наночастицами. Детально разработана технология производства, методика количественного определения и объяснены фармакологические свойства.

Ключевые слова: фторурацил, наночастицы железа, мягкая лекарственная форма

DEVELOPMENT OF PRODUCTION TECHNOLOGY, QUANTITATIVE DETERMINATION OF OINTMENT BASED ON FLUOROURACIL WITH NANOPARTICLES

A. Y. Petrov ^{1,2}, A. M. Melnikov ^{1,2}, A. S. Konev ², V. S. Gaviko ², M. A. Uimin ²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

² Federal State Budgetary Institution of Science M.N. Mikheev Institute of Metal Physics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

Introduction: the development of new drugs is a strategic goal of the pharmaceutical industry. New drugs and dosage forms are being created to treat various diseases. An important direction is the development of dosage forms with photoprotective properties based on fluorouracil.

Purpose: composition, production technology, quantitative determination methods and explain the pharmacological action of a soft dosage form based on fluorouracil with nanoparticles.

Materials and methods: we used 5-fluorouracil produced by Nantong Jinghua Pharmaceutical Co. Ltd. Quantification was performed using high-performance liquid chromatography HPLC (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). To obtain nanoparticles, a gas-phase synthesis installation using induction-levitation melting was used.

Results: The synthesis of nanoparticles has been carried out. A dosage form was obtained containing fluorouracil with nanoparticles as the active substance; polyethylene glycol (PEG) with different molecular weights was taken as the basis. General composition of the dosage form: Fluorouracil – 5 g (5%), delivery systems with magnetic response. Fe₃O₄ nanoparticles - 0.100 g (0.1%), nanoparticle size 40 nm. Excipients PEG 400 – 59.13 g, PEG 1000 – 24.4 g, Sodium hydroxide 1.37 g, Water 10 ml. A hardware scheme for producing ointments is proposed. Chromatography conditions have been developed. The method was validated, in which the indicators of linearity and accuracy of the method were determined, and metrological characteristics for the determination of fluorouracil in soft dosage form were carried out. The magnetic properties of Fe₃O₄ iron nanoparticles were determined using the Faraday method. A model of the action of a dosage form with nanoparticles is proposed.

Conclusion: A composition of a soft dosage form based on fluorouracil with nanoparticles has been proposed. The production technology, quantitative determination method are developed in detail, and the pharmacological properties are explained.

Key words: fluorouracil, iron nanoparticles, skin cancer, soft dosage form

Введение. Рак стал одной из наиболее значимых причин смертности в развитых странах в последние годы. Фторурацил - это один из ключевых препаратов, используемых в лечении рака. Он относится к классу антиметаболитов и применяется в химиотерапии [1,2]. Когда фторурацил вводят больному раком, его активные ингредиенты вступают в реакцию с ДНК раковых клеток. Фторурацил является аналогом пиримидина, который является важным компонентом ДНК и РНК клеток [3]. После взаимодействия с ДНК фторурацил ингибирует работу ферментов, необходимых для синтеза новых нуклеотидов, в результате чего нарушается процесс деления и роста раковых клеток. Основной механизм действия

фторурацила состоит во внедрении ошибочных нуклеотидов в формирующуюся ДНК. Это приводит к нарушению синтеза нормальных фрагментов ДНК и вызывает потерю раковыми клетками единства и способности к разделению. Таким образом, фторурацил помогает предотвратить рост и развитие раковых клеток в организме [4].

Важно отметить, что фторурацил может иметь и некоторые побочные эффекты, такие как снижение количества кровяных клеток и повреждение здоровых клеток организма. Поэтому его применение должно осуществляться под строгим медицинским наблюдением и руководством. Но благодаря своей эффективности в борьбе с раком, фторурацил остается важным препаратом в медицине для лечения рака толстой и прямой кишки, молочной железы, яичников, рака шейки матки, злокачественных опухолей головы и шеи. Для лечения данных заболеваний используются инъекционные формы фторурацила [5]. Однако разработке мягких лекарственных форм в исследованиях уделено недостаточное внимание.

В литературе имеются работы, рассматривающие применение нано частиц совместно с лекарственными средствами. Большое внимание уделяется наночастицам железа [6]. Они широко используются в качестве компонента адресной доставки лекарственного препарата [7]. И являются в настоящее время изучаемыми в качестве средств планируемых к использованию для диагностики заболеваний методом магнитно-резонансной томографии [8]. Также наночастицы используются в методе лечения опухолей с помощью фототермической терапии [9].

В природе существует несколько известных оксидов железа: магнетит (Fe_3O_4), маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) и гематит ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Все они обладают магнитными свойствами. Достоинство данных оксидов заключается в том, что они являются прекрасным выбором для доставки лекарств обладающих противоопухолевой активностью [7,8]. Это связано с их контролируемым магнитным откликом на внешние магнитные поля на участке лечения [9]. Таким образом, здоровые участки не затрагиваются и не требуют иммунного ответа, а лекарственный препарат, насыщенный нано-частицами железа, концентрируется при определённых условиях, только на раковых клетках. Таким образом, нано частицы можно считать «локомотивом» доставки лекарств внутрь пораженного участка. В связи с этим, исследования с наночастицами железа представляют собой интересное направление для улучшения доставки лекарственного препарата.

В настоящей работе рассматривается нанолекарственная форма на основе фторурацила, рассматриваемая в качестве возможного лекарственного препарата для

профилактики и лечения предраковых заболеваний рака яичников, рака шейки матки, опухолей головы, шеи и других согласно показаниям и на основании [10]. 5-фторурацил с фармакологической точки зрения представляет противоопухолевый антиметаболит. Он связывается с ферментом тимидилатсинтазой, приводит к ингибированию синтеза тимидина, дефектам репликации ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и последующей индукции апоптоза.

Оптимизация доставки описана в известных современных работах [11, 12]. В данной работе рассматривается местное применение новой созданной лекарственной формы за счёт нано частиц [13]. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК (Рибонуклеиновая кислота), угнетая деление опухолевых клеток. Модификация фторурацила наночастицами позволяет предложить новую лекарственную форму с улучшенными свойствами на основе уже известных фармацевтических субстанций.

Целью данной работы является разработка технологии производства, количественного определения и объяснения механизма фармакологического действия мази на основе фторурацила с наночастицами железа для профилактики и активного лечения предраковых заболеваний и заболеваний раком согласно показаниям к применению.

Материалы и методы. ВЭЖХ (Shimadzu Corporation, Киото, Япония) содержала насос (LC-20ADXR), Колонки Grace™ Alltech™ Alltima™ C18 (150 мм × 3 мм, 5 мкм). Чистый образец 5 –фторурацила был производства Наньтун Цзинхуа Фармасьютикал Ко.Лтд. Вода была получена с помощью системы водоочистки arium® comfort II производства (Sartorius, Германия). Спирт метиловый (метанол) соответствовал ГОСТу 2222-95. Гидроокись натрия осч. Кривые перемагничивания нанопорошка магнетита измеряли с помощью лабораторного вибромагнитометра в полях до 27 кЭ (2,2 Тл).

Магнитные частицы получали методом газозафазного синтеза [14]. Затравка из железа весом около 1 г разогревалась с помощью индукционной левитационной плавки до жидкого состояния. Капля жидкого металла, постоянно подпитываемая железной проволокой, удерживалась электромагнитным полем внутри витков индукционной катушки. Сильно перегретая и испаряющаяся капля жидкого металла обдувается потоком инертного газа аргона. Давление в системе составляет 9,3–20 кПа. Пары металла уносятся потоком аргона в более холодную часть реактора, в которую подается кислород. Там происходит их конденсация и образование наночастиц Fe₃O₄. Средний размер наночастиц контролируется

температурой капли, давлением аргона в системе и скоростью его протекания вблизи расплавленной капли [15].

Рентгеновские исследования проводились с помощью дифрактометра PANalytical Empyrean Series 2 в медном излучении. Для обработки результатов использовалось программное обеспечение HighScore. Электронная микроскопия проводилась на микроскопе Philips CM-30.

Результаты. Разработанная лекарственная форма на основе nano частиц имела следующий состав на 100 гр лекарственной формы [16]:

Действующее вещество Фторурацил –5 г (5%) (П N016004/01-260421) указать производителя здесь и для всех веществ, *системы доставки с магнитным откликом.* Наночастицы Fe₃O₄ - 0,100 г (0,1%), размер наночастиц 40нм. *Вспомогательные вещества* ПЭГ 400 – 59,13 г (ТУ 2483-007-71150986-2006), ПЭГ 1000 – 24,4 г (ТУ 2483-007-71150986-2006), Натрия гидроксид 1,37 гр (хч гост 4328 77), Вода 10 мл (ФС.2.2.0020.18).

Аппаратурная схема получения мягкой лекарственной формы выглядит следующим образом, представленным на рисунке 1.

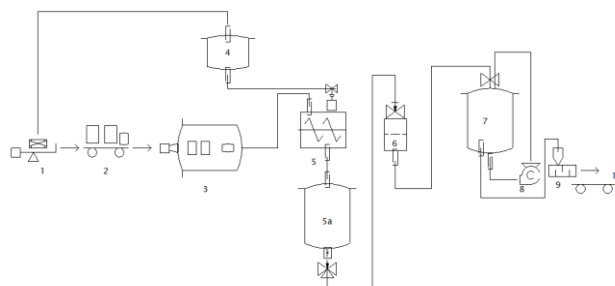


Рисунок 1. Аппаратурная схема получения мазей с nano частицами

Из аппаратурной схемы видно, что первоначально взвешивают фторурацил, вспомогательные вещества (смесь полиэтилен гликолей, натрия гидроксида и воды), взвешивают отдельно приготовленные наночастицы (1). После этого на транспортёре (2), вещества переносятся в камеру для расплавления компонентов основы (3), под действием реактора (4), образующего пар, вокруг смесителя (5) создается тепловая рубашка (50⁰C). В смесителе 5 происходит перемешивание компонентов. Затем смесь подаётся в смеситель (5а), где перемешивается с помощью ультразвука. После этого мазь фильтруется (6), поступает в реактор для охлаждения (7) и с помощью насоса (8) подается в

дозатор (9), где расфасовывается в тубы при температуре 30-40 °С. Готовый продукт представляет собой однородную мазь тёмно-коричневого цвета с характерным запахом.

Для количественного определения фторурацила в мягкой лекарственной форме использовали метод ВЭЖХ с насосом и автоматическим пробоотборником. В качестве детектора использовали матричный фотодиодный детектор, установленный на длину волны 254 нм. Неподвижной фазой служила колонка, заполненная кремнезёмом тип USP L1. В качестве растворителя использовали метанол. Применяли скорость потока 1 мл/мин. Объём инъекции для хроматографирования составлял 10 мкл. Подвижной фазой является вода. рН-метр (рН-410) использовали для необходимой корректировки рН.

Стандартный раствор готовили, растворяя 50 мг фторурацила, 13,7 мг натрия гидроксида в 1 мл воды. Раствор хранили при комнатной температуре, в защищенном от света месте, срок годности раствора составлял 14 дней.

Пробоподготовка заключалась в подготовке *испытуемого раствора* для количественного определения. Для этого мазь массой навески 0,2 гр, содержащей 10 мг действующего вещества (фторурацила)(1) помещали в колбу на 100 мл(3). Добавляли 20 мл метанола (2) и перемешивали. Доводили объём раствора водой до метки (4), перемешивали. Затем магнитом осаждали наночастицы железа и фильтровали (5). Полученный раствор имел концентрацию 10 мг. Затем 1 мл раствора переносили в мерную колбу на 10 мл (5), доводили объём раствора водой до метки, перемешивали и фильтровали. Получали *испытуемый* раствор с концентрацией 10 мкг/мл.

Стандартный раствор готовили, растворяя навеску стандартного образца фторурацила, массой 10 мг по этой же схеме, что и испытуемый раствор до получения раствора с *известной* концентрацией 10 мкг/мл [17].

Условия хроматографирования. В качестве подвижной фазы используют дегазированную и фильтрованную воду. Для расчёта использовали формулу:

$$C_{\text{ио}} = C_{\text{со}} \left(\frac{r_{\text{ио}}}{r_{\text{со}}} \right)$$

А для расчёта содержания фторурацила в мази m , %

$$m, \%_{\text{ио}} = C_{\text{со}} \left(\frac{r_{\text{ио}}}{r_{\text{со}}} \right) * \left(\frac{100 * 100 * 100}{10 * m_{\text{навески мази}}} \right)$$

Графически схему хроматографирования можно представить следующим образом [Рис.2]:

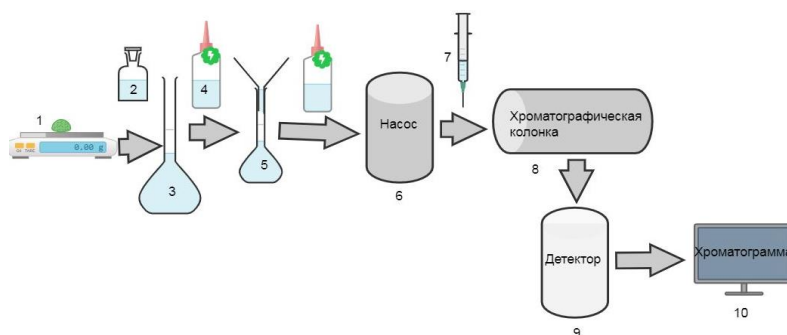


Рисунок 2. Графическое представление процесса хроматографирования.

Пример хроматограммы представлен на рисунке 3 [Рис.3]:



Рисунок 3. Хроматограмма фторурацила $R_t = 17,17$, в высвобождающейся среде при $pH=7.3$.
Валидацию метода определяли с помощью линейности, предела обнаружения, пределов количественного определения, точности, селективности и стабильности [18].

Для определения *линейности* рабочий раствор с концентрацией 200 мкг/мл готовили разбавлением исходного стандартного раствора подвижной фазой. С помощью калиброванной пипетки брали точно отмеренные аликвоты с фторурацилом. Затем их смешивали с подвижной фазой, которую использовали в качестве разбавителя, получая разведения в диапазоне концентраций 0,5–20,0 мкг/мл. Смеси анализировали, применяя хроматографические условия. Аналогично поступали с раствором известной концентрации. Калибровочные кривые готовили путем построения отношений площадей. Результаты обрабатывали статистически [19].

Градуировочный график был линейен в диапазоне содержания фторурацила 0,5 – 20,0 мкг/мл, предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) были определены с использованием метода отношения сигнал-шум (S/N). Данное соотношение зависит от высоты пика на хроматограмме $S/N = H/(3\sigma)$. ПО и ПКО рассчитывали по формулам:

$$\text{ПО} = 3,3 * \sigma/S = 3,3 * 0,334/2.0061 = 0,55 \text{ мкг/мл}$$

$$\text{ПКО} = 10 * \sigma/S = 10 * 0,334/2.0061 = 1.66 \text{ мкг/мл}$$

Таблица 1

Метрологические характеристики (линейность) определения фторурацила в мягкой лекарственной форме

Уровень содержания (5±0,05г на 100гр мази)	Аналитический диапазон (0,5 – 20 мкг /мл)	x_i , %	Наклон (a)	Отрезок на оси ординат (b)	Коэффициент корреляции (R^2)	Стандартное отклонение (σ)
0,5 гр	1	0,51	2.0061	0,0693	0,9988	0,334
2,5 гр	5	2,42				
5гр	10	5,04				
7,5 гр	15	7,23				
10 гр	20	10,05				

Таблица 2

Метрологические характеристики (воспроизводимости) количественного определения фторурацила в мягкой лекарственной форме

Дни анализа	gгр	$X_{ср}$	S^2	S	$\Delta X * 100\%$	$\varepsilon = (\Delta X / X_{ср}) * 100, \%$	$ X_{ср1} - X_{ср2} $	$\sqrt{2} * t(0.95; n) * \frac{S_0}{\sqrt{n}}$
1 день	5,15	5,03	0,0114	0,1069	27,49	5.46	0.01	0.086
	5,09							
	5,07							
	4,88							
	4,97							
	4,86							
2 день	4.98	5.02	0,0033	0,0579	14.87	2,96		
	4.95							
	5.03							
	5.04							
	5.1							
	4.92							

S^2 – дисперсия, S – стандартное отклонение, ε – относительная ошибка

Для определения *точности методики* рабочие растворы с концентрацией 200,0 мкг/мл фторурацила готовили отдельно из соответствующих исходных растворов. Затем их разбавляли подвижной фазой для получения заданных концентраций (1,5,10,15,20 мкг/мл). Затем каждую концентрацию вводили для анализа ВЭЖХ шесть раз и рассчитывали выход и стандартное отклонение. Метод продемонстрировал хорошую точность с приемлемым извлечением и стандартным отклонением при разных концентрациях. Точность измерения составила 100,4% с $\sigma = 0,06$.

Из приведенных в таблице результатов можно сделать вывод о том, что данная методика характеризуется удовлетворительной внутрилабораторной прецизионностью.

Для определения магнитных характеристик nano частиц, получали кривые намагниченности [Рис.4].

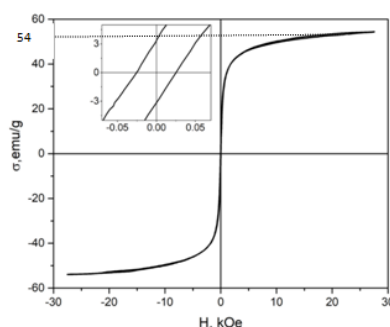


Рисунок 4. Намагниченность наночастиц железа

Из рисунка видно, что намагниченность насыщения наночастиц Fe_3O_4 составляет 54 $\text{Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$ (emu/g). Эта величина меньше, чем для массивного состояния ($92 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$), что обычно связывается с разориентацией магнитных моментов на поверхности наночастиц. Также можно сказать, что в самой частице концентрация железа составляет 54%.

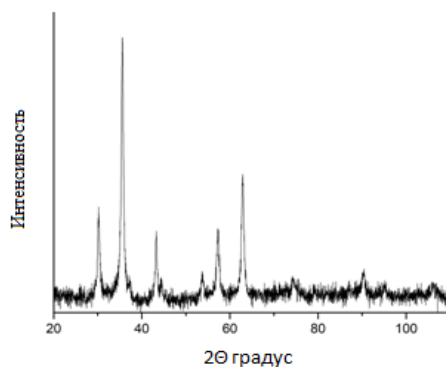


Рисунок 5. Дифрактограмма нанопорошка оксида железа

Кристаллическая фаза имеет индивидуальную дифракционную картину, с определённым набором межплоскостных расстояний и интенсивностей. Фазы были идентифицированы путем сравнения с теоретическими дифрактограммами, построенными по данным из базы PANalytical HighScore. Дифрактограмма nano порошка содержит два диффузных пика в области углов $2\theta = 35\text{--}38^\circ$, $2\theta = 64\text{--}66^\circ$ с высокой интенсивностью и три пика в области углов $2\theta = 29\text{--}31^\circ$, $2\theta = 43\text{--}46^\circ$, $2\theta = 58\text{--}60^\circ$. Все рефлексы относятся к фазе Fe_3O_4 (магнетит).

Для определения размера наночастиц были получены изображения, снятые на просвечивающем электронном микроскопе Philips CM-30 [Рис. 6].

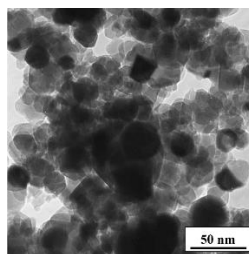


Рисунок 6. Электронно-микроскопический снимок частиц оксида железа

Из рисунка видно, что порошок состоит из частиц, размер которых составляет 20-30 нм.

Механизм апоптоза можно представить следующей моделью, визуализация, которой представлена ниже [Рис.7].

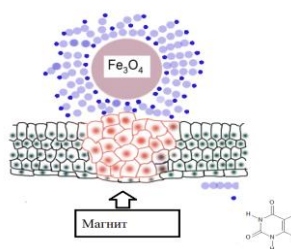


Рисунок 7. Модель действия лекарственной формы с наночастицами на поверхности с раковыми клетками

Наночастицы железа со степенью окисления Fe^{2+} и Fe^{3+} адсорбируются на поверхности злокачественного новообразования. Магнит с другой стороны поражённого участка тела человека намагничивает частицы железа, как известно, обладающие ферромагнитными свойствами [20]. Частицы стремятся внутрь, увлекая молекулу лекарственного вещества, что обуславливает их применение для диагностики [21], для фотодинамической терапии [22] и для лечения других заболеваний. Таким образом, можно предположить, что наночастица в

комплексе с лекарственным веществом [23] является движущей силой, увлекающей фторурацил в глубь новообразования. Магнитное насыщение $54 \text{ см}^3/\text{г}$ (emu/g) достаточно для создания внешней силы и нацеливания наночастиц в поражённых тканях [24].

Заключение. Применяемый в статье комплексный подход к созданию лекарств позволил создать новую лекарственную форму на основе фторурацила с системой доставки, имеющей магнитный отклик, представляющий собой наночастицы железа. Разработана аппаратная схема получения мягкой лекарственной формы. Продукт имел однородную структуру тёмно-коричневого цвета с характерным запахом. Для количественного определения фторурацила в мягкой лекарственной форме был использован метод ВЭЖХ. Разработанная методика подвергалась валидации: определялась линейности, точность методики, рассчитывались метрологические характеристики по фторурацилу. Для определения нано-частиц использовали метод намагниченности Фарадея. Построены кривые намагниченности. Предложена модель действия лекарственной формы.

Список литературы

1. Nayanathara, Umeka, et al. "Impact of the Core Architecture of Dual pH-Responsive Polymer Nanoparticles on Intracellular Delivery of Doxorubicin." *ACS Applied Nano Materials* 2023.
2. Mahmud, Niaz, et al. "Advances in nanomaterial-based platforms to combat COVID-19: Diagnostics, preventions, therapeutics, and vaccine developments." *ACS Applied Bio Materials* 2022; 5 (6): 2431-2460.
3. Acharjee, Nandalal, et al. "A review of various ceramic pigment preparation and characterization methodologies for applications." *Journal of the Australian Ceramic Society* 2023; 59 (2): 303-323.
4. Li, Sen, et al. "Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection." *Journal of cancer research and clinical oncology* 2017; (143): 2455-2468.
5. Smejkal, Jiří, et al. "Immunocapturing rare cells from blood: A simple and robust microsystem approach." *Biosensors and Bioelectronics* (2023): (227): 115-155.
6. Cornell, Rochelle M., and Udo Schwertmann. *The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses*. Vol. 664. Weinheim: Wiley-vch, 2003.

7. Taufiq, Ahmad, et al. "Synthesis of magnetite/silica nanocomposites from natural sand to create a drug delivery vehicle." *Heliyon* 2020; 6 (4).
8. Zhao, Xianglong, et al. "BSA-magnetite nanotorpedo for safe and efficient delivery of chemotherapy drugs." *Chemical Engineering Journal* 2023; (454): 140-440.
9. Laurent, Sophie, et al. "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles." *MRI Contrast Agents: From Molecules to Particles* 2017; 55-109.
10. Malet-Martino, M., and R. Martino. "Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review." *The oncologist* 2002; 7 (4): 288-323.
11. Mabrouk, Mostafa, et al. "Multifunctional magnetite nanoparticles for drug delivery: Preparation, characterisation, antibacterial properties and drug release kinetics." *International Journal of Pharmaceutics* 2020; (587): 119-658.
12. Abdel-Bary, Ahmed S., et al. "Chitosan, magnetite, silicon dioxide, and graphene oxide nanocomposites: Synthesis, characterization, efficiency as cisplatin drug delivery, and DFT calculations." *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; (154): 621-633.
13. Machon, Christelle, et al. "Study of intracellular anabolism of 5-fluorouracil and incorporation in nucleic acids based on an LC-HRMS method." *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2021; 11 (1): 77-87.
14. Khramtsov, Pavel, et al. "Conjugation of carbon coated-iron nanoparticles with biomolecules for NMR-based assay." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2019; (176): 256-264.
15. Ilves, V. G., S. Yu Sokovnin, and M. A. Uimin. "Properties of cerium (III) fluoride nanopowder obtained by pulsed electron beam evaporation." *Journal of Fluorine Chemistry* 2022; (253): 109-921.
16. Патент Российской Федерации (2743342) О.А. Мельникова О. А. и др. Мягкая лекарственная форма для лечения онкологических заболеваний. – 2020.
17. Moreton, R. Christian. "United States pharmacopeia-national formulary." *Journal of Excipients and Food Chemicals* 2016; 6 (3).
18. Elser, Clare, and Frances J. Richmond. "Validation Master Plans: Progress of Implementation in the Pharmaceutical Industry." *Therapeutic innovation & regulatory science* 2019; 53 (3): 354-363.
19. Fourman, Gary L., and Michael V. Mullen. "Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations." *Pharmaceutical Technology* 1993; 17 (4): 54-54.

20. Manshadi, Mohammad KD, et al. "Delivery of magnetic micro/nanoparticles and magnetic-based drug/cargo into arterial flow for targeted therapy." *Drug delivery* 2018; 25 (1): 1963-1973.

21. Hubert, Violaine, et al. "MRI coupled with clinically-applicable iron oxide nanoparticles reveals choroid plexus involvement in a murine model of neuroinflammation." *Scientific Reports* 2019; 9 (1): 10-46.

22. Estelrich i Latràs, Joan, and Ma Antonia Busquets i Viñas. "Iron Oxide Nanoparticles in Photothermal Therapy." *Molecules*, 2018, vol. 23, p. E1567 2018.

23. Khaniabadi, Pegah Moradi, et al. "Magnetic iron oxide nanoparticles as T2 MR imaging contrast agent for detection of breast cancer (MCF-7) cell." *Avicenna journal of medical biotechnology* 2017; 9 (4): 181.

24. Vo, Thi Mai Thien, et al. "Rice starch coated iron oxide nanoparticles: A theranostic probe for photoacoustic imaging-guided photothermal cancer therapy." *International Journal of Biological Macromolecules* 2021; (183): 55-67.

References

1. Nayanathara, Umeka, et al. "Impact of the Core Architecture of Dual pH-Responsive Polymer Nanoparticles on Intracellular Delivery of Doxorubicin." *ACS Applied Nano Materials* 2023.

2. Mahmud, Niaz, et al. "Advances in nanomaterial-based platforms to combat COVID-19: Diagnostics, preventions, therapeutics, and vaccine developments." *ACS Applied Bio Materials* 2022; 5 (6): 2431-2460.

3. Acharjee, Nandalal, et al. "A review of various ceramic pigment preparation and characterization methodologies for applications." *Journal of the Australian Ceramic Society* 2023; 59 (2): 303-323.

4. Li, Sen, et al. "Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection." *Journal of cancer research and clinical oncology* 2017; (143): 2455-2468.

5. Smejkal, Jiří, et al. "Immunocapturing rare cells from blood: A simple and robust microsystem approach." *Biosensors and Bioelectronics* (2023): (227): 115-155.

6. Cornell, Rochelle M., and Udo Schwertmann. *The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses*. Vol. 664. Weinheim: Wiley-vch, 2003.

7. Taufiq, Ahmad, et al. "Synthesis of magnetite/silica nanocomposites from natural sand to create a drug delivery vehicle." *Heliyon* 2020; 6 (4).
8. Zhao, Xianglong, et al. "BSA-magnetite nanotorpedo for safe and efficient delivery of chemotherapy drugs." *Chemical Engineering Journal* 2023; (454): 140-440.
9. Laurent, Sophie, et al. "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles." *MRI Contrast Agents: From Molecules to Particles* 2017; 55-109.
10. Malet-Martino, M., and R. Martino. "Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review." *The oncologist* 2002; 7 (4): 288-323.
11. Mabrouk, Mostafa, et al. "Multifunctional magnetite nanoparticles for drug delivery: Preparation, characterisation, antibacterial properties and drug release kinetics." *International Journal of Pharmaceutics* 2020; (587): 119-658.
12. Abdel-Bary, Ahmed S., et al. "Chitosan, magnetite, silicon dioxide, and graphene oxide nanocomposites: Synthesis, characterization, efficiency as cisplatin drug delivery, and DFT calculations." *International Journal of Biological Macromolecules* 2020; (154): 621-633.
13. Machon, Christelle, et al. "Study of intracellular anabolism of 5-fluorouracil and incorporation in nucleic acids based on an LC-HRMS method." *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2021; 11 (1): 77-87.
14. Khramtsov, Pavel, et al. "Conjugation of carbon coated-iron nanoparticles with biomolecules for NMR-based assay." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2019; (176): 256-264.
15. Ilves, V. G., S. Yu Sokovnin, and M. A. Uimin. "Properties of cerium (III) fluoride nanopowder obtained by pulsed electron beam evaporation." *Journal of Fluorine Chemistry* 2022; (253): 109-921.
16. Patent of the Russian Federation (2743342) O.A. Melnikova O. A. et al. soft dosage form for the treatment of cancer. 2020.
17. Moreton, R. Christian. "United States pharmacopeia-national formulary." *Journal of Excipients and Food Chemicals* 2016; 6 (3).
18. Elser, Clare, and Frances J. Richmond. "Validation Master Plans: Progress of Implementation in the Pharmaceutical Industry." *Therapeutic innovation & regulatory science* 2019; 53 (3): 354-363.
19. Fourman, Gary L., and Michael V. Mullen. "Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations." *Pharmaceutical Technology* 1993; 17 (4): 54-54.

20. Manshadi, Mohammad KD, et al. "Delivery of magnetic micro/nanoparticles and magnetic-based drug/cargo into arterial flow for targeted therapy." *Drug delivery* 2018; 25 (1): 1963-1973.

21. Hubert, Violaine, et al. "MRI coupled with clinically-applicable iron oxide nanoparticles reveals choroid plexus involvement in a murine model of neuroinflammation." *Scientific Reports* 2019; 9 (1): 10-46.

22. Estelrich i Latràs, Joan, and Ma Antonia Busquets i Viñas. "Iron Oxide Nanoparticles in Photothermal Therapy." *Molecules*, 2018, vol. 23, p. E1567 2018.

23. Khaniabadi, Pegah Moradi, et al. "Magnetic iron oxide nanoparticles as T2 MR imaging contrast agent for detection of breast cancer (MCF-7) cell." *Avicenna journal of medical biotechnology* 2017; 9 (4): 181.

24. Vo, Thi Mai Thien, et al. "Rice starch coated iron oxide nanoparticles: A theranostic probe for photoacoustic imaging-guided photothermal cancer therapy." *International Journal of Biological Macromolecules* 2021; (183): 55-67.

Благодарность. Синтез наночастиц Fe_3O_4 , их структурная аттестация и измерение магнитных свойств были выполнены в рамках госзадания ИФМ УрО РАН, тема Магнит, № 122021000034-9

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Петров Александр Юрьевич - доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: uniitmp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7415-3689

Мельников Александр Михайлович - студент 5 курса, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: alexmm2001@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9239-4419

Конев Александр Сергеевич - младший научный сотрудник, ФГБУН «Институт физики металлов имени М.Н. Михеева» Уральское отделение РАН, 620137, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 18 e-mail: konev@imp.uran.ru, ORCID 0000-0002-2049-0380

Гавико Василий Семенович - Руководитель отдела рентгеноструктурного анализа, ФГБУН «Институт физики металлов имени М.Н. Михеева» Уральское отделение РАН, 620137, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 18 e-mail: gaviko@imp.uran.ru, ORCID 0000-0002-9841-9293

Уймин Михаил Александрович - ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт физики металлов имени М.Н. Михеева» Уральское отделение РАН, 620137, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 18 e-mail: uimin@imp.uran.ru, ORCID 0000-0003-3906-8101

Information about authors

Petrov Alexander Yurievich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, e-mail: uniitmp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7415-3689; SPIN: 9785-0006

Melnikov Alexander Mikhailovich – 5th year student Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, e-mail: alexmm2001@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9239-4419; SPIN: 9785-0006

Konev Alexander Sergeevich – Junior Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Metal Physics named after M.N. Mikheev" of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620108, Yekaterinburg, Sofya Kovalevskaya str., 18, e-mail: konev@imp.uran.ru, ORCID 0000-0002-2049-0380; SPIN: 9785-0006

Gaviko Vasily Semenovich – Head of the Department of X-ray Diffraction Analysis of the Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Metal Physics named after M.N. Mikheev" of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620108, Yekaterinburg, Sofya Kovalevskaya str., 18, e-mail: gaviko@imp.uran.ru, ORCID 0000-0002-9841-9293; SPIN: 9785-0006

Uimin Mikhail Alexandrovich – leading researcher at the M.N. Mikheev Institute of Metal Physics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 18 Sofya Kovalevskaya Str., Yekaterinburg, 620108, e-mail: uimin@imp.uran.ru, ORCID 0000-0003-3906-8101; SPIN: 9785-0006

Статья получена: 29.12.2023 г.
Принята к публикации: 25.03.2024 г.