

ОБОБЩЕННАЯ «МАСШТАБИРОВАННАЯ» МОДЕЛЬ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ С АНТИБИОТИКОМ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Мосунов А.А.¹, Воронин Д.П.¹, Сало В.А.¹, Сидорова М.А.¹, Бучельников А.С.²

¹ Севастопольский государственный университет
ул. Университетская, 33, г. Севастополь, 299053, РФ

² Санкт-Петербургский государственный университет

Средний пр., 41, г. Санкт-Петербург, 199004, РФ; e-mail: a.buchelnikov@spbu.ru

Поступила в редакцию: 25.08.2018.

Аннотация. В работе проведен критический анализ опубликованной ранее «масштабированной» модели комплексообразования в системе Фуллерен C₆₀ – Лиганд. Выведены уравнения обобщенной «масштабированной» модели, главной особенностью которых является учет полидисперсности смеси. Проведена аппроксимация опубликованных экспериментальных данных спектрофотометрического титрования в системе Фуллерен C₆₀ – Доксорубицин. Обобщенная модель хорошо описывает минимум на кривой титрования и дает удовлетворительную количественную оценку процесса комплексообразования. Модель может быть применена при исследовании фуллерена C₆₀ как системы доставки лекарственных препаратов к пораженным клеткам.

Ключевые слова: агрегация, фуллерен C₆₀, доксорубицин, статистико-термодинамическая модель.

ВВЕДЕНИЕ

Наночастицы углерода в настоящее время находят широкое применение в различных областях науки и техники, включая медицину. Считается, что такие частицы могут, в частности, выступать в роли систем адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным клеткам, повышая тем самым эффективность химиотерапии. Литературные данные указывают на то, что фуллерены C₆₀ являются потенциальными кандидатами на роль систем доставки в отношении низкомолекулярных биологически активных соединений (БАС), причем в научной литературе рассматривается как ковалентное, так и нековалентное сопряжение лекарственного препарата с молекулой C₆₀ [1-4]. Учитывая достаточную для реализации функции доставки растворимость немодифицированного фуллерена в водной среде, будем далее рассматривать нековалентное взаимодействие БАС с немодифицированным фуллереном C₆₀.

Ранее различными авторами было показано [5, 6], что в водном растворе фуллерена C₆₀ при добавлении БАС образуются нековалентные комплексы, причем наиболее ярко эффект комплексообразования проявляется в отношении ароматических БАС, способных образовывать с молекулой C₆₀ стэкинг-комплексы. Вместе с тем было указано на значительную методологическую сложность оценки эффекта комплексообразования даже на уровне качественной интерпретации данных эксперимента. Например, гидродинамический анализ изменения средневзвешенного коэффициента поступательной диффузии методом динамического светорассеяния и данные изменения молярного поглощения при титровании раствора БАС раствором C₆₀, а также данные малоуглового рассеяния нейтронов, четко указывают на наличие процесса комплексообразования. В то же время данные микрокалориметрии и протонного ЯМР «не видят» эффекта комплексообразования, что было однозначно интерпретировано ранее с точки зрения высокой степени гидратированности молекулы C₆₀ в водной среде и, как следствие, незначительного вклада классических короткодействующих факторов в энергетику комплексообразования. Второй методологический аспект проблемы заключается в сложности количественной оценки энергетики комплексообразования в связи с полидисперсностью раствора C₆₀, содержащего квазинепрерывное распределение кластеров в диапазоне от единиц до сотен нанометров. По-видимому, отмеченные факторы являются причиной того, что в литературе в настоящее время имеются лишь единичные работы [6], претендующие на оценку энергетики комплексообразования фуллерена C₆₀ с БАС (далее – лигандами).

В настоящей работе будет проведен критический анализ проблематики количественной оценки параметров комплексообразования Фуллерен–Лиганд, дан краткий обзор моделей комплексообразования и, на основании этого, предложен новый аналитический подход, позволяющий по данным спектроскопии поглощения вычислить значение равновесной константы комплексообразования молекулы фуллерена C₆₀ с низкомолекулярными лигандами в водной среде с учетом полидисперсности раствора фуллерена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ре-анализ существующих экспериментальных данных.

Получение параметров нековалентного комплексообразования веществ X + Y, как правило, сводится к расчету равновесной микроскопической константы их комплексообразования K_h, являющейся интегральным показателем сродства взаимодействующих молекул друг к другу в растворе. Обычно для этого применяется

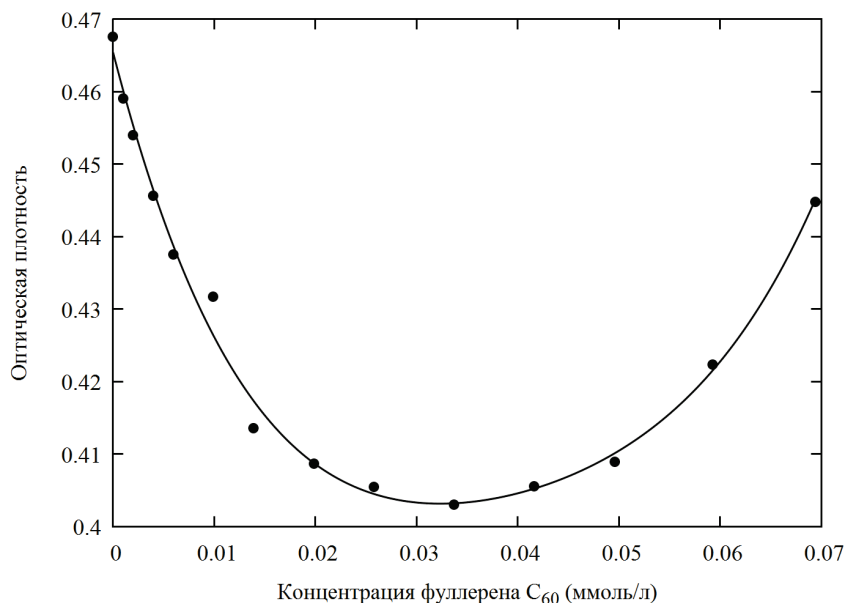


Рисунок 1. Экспериментальная кривая спектрофотометрического титрования смеси фуллерена C₆₀ и доксорубина при фиксированной концентрации лиганда и варьируемой концентрации фуллерена

титрование раствора молекулы X раствором молекулы Y с параллельным измерением некоторого наблюдаемого экспериментального параметра в рамках конкретного экспериментального метода. В отношении изучения комплексообразования фуллерена C₆₀ с лигандами ранее использовались методы ¹H ЯМР-спектроскопии, диффузионно-упорядоченной ЯМР-спектроскопии, спектрофотометрии, изотермической титрационной калориметрии, динамического светорассеяния. Среди всех перечисленных методов наиболее полно специфику комплексообразования, с нашей точки зрения, отражает метод спектрофотометрии.

На рисунке 1 представлена зависимость оптической плотности смеси доксорубина и фуллерена C₆₀ от концентрации последнего, полученная на длине волны максимума поглощения доксорубина (480 нм). Особенностью данной кривой является наличие выраженного минимума. Согласно [6] данный минимум является следствием двух конкурирующих процессов в растворе: связывание лигандов с мономерными молекулами C₆₀ или низкоразмерными кластерами фуллерена по типу стэкинга с наблюдением характерного для стэкинга гипохромного эффекта понижения оптической плотности, и адсорбция лигандов в крупные кластеры (мицеллы) фуллерена с повышением оптической плотности за счет рассеяния света на кластерах и/или индукции адсорбированным лигандом дополнительной агрегации фуллерена. Учет этих двух конкурирующих процессов на фоне полидисперсной агрегации фуллерена в диапазоне диаметров кластеров от единиц до сотен нанометров и составляет ключевую методологическую сложность в количественном анализе данных комплексообразования Фуллерен–Лиганд.

Критический анализ существующих моделей комплексообразования наночастиц углерода с малыми молекулами.

Методология моделирования процесса нековалентного комплексообразования молекул C₆₀ с другими молекулами по своим базовым физико-химическим принципам ничем не отличается от описания обобщенного физико-химического процесса комплексообразования, иногда называемого гетероассоциацией, и изученного сравнительно неплохо [7-9]. Частным случаем гетероассоциации является ленгмюровская адсорбция лигандов в кластеры фуллерена. Недостатком этого подхода является отсутствие учета полидисперсности раствора фуллерена и фазы стэкинг-комплексообразования. Модель, учитывающая только фазу стэкинг-комплексообразования и полидисперсность на низкоразмерных кластерах фуллерена, была предложена в работе [6]. Другая модель, получившая название «масштабированная модель» [10] позволила, наоборот, учесть адсорбцию и также впервые учесть полидисперсность. Однако фаза стэкинг-комплексообразования фактически в явном виде не была учтена, несмотря на то что в расчетах использовался именно участок кривой при низких концентрациях. В любом случае во всех перечисленных примерах полного описания кривых титрования с минимумом осуществлено не было — анализ проводился на «обрезанных» кривых в области малых концентраций. Тем не менее, предложенный вариант «масштабированной» модели оказался, с нашей точки зрения, удачным аналитическим подходом, позволившим в рамках единой вычислительной методологии описать данные титрования различных экспериментальных методов с учетом процесса адсорбции в крупные кластеры фуллерена и полидисперсности раствора фуллерена. Рассмотрим далее эту модель в качестве стартовой точки для разработки обобщенной модели комплексообразования.

Базовая «масштабированная» модель комплексообразования Фуллерен–Лиганд.

Согласно базовой «масштабированной» модели [10] формирование кластеров фуллерена C_{60} происходит посредством одновременного связывания R мономерных молекул C_{60} («конгломератов») с мицеллами C_{60} содержащими по M молекул фуллерена, с макроскопической константой агрегации K_R . Такое связывание приводит к формированию на мицелле нового слоя молекул фуллерена и фактически определяет установление в растворе равновесного распределения кластеров фуллерена по размерам, идентифицируемого экспериментально по данным атомно-силовой микроскопии и динамического светорассеяния. Титрование раствора фуллерена лигандом рассматривается как разбавление стартовой концентрации фуллерена C_0 ($C_0 = 0,14$ ммоль/л) на коэффициент разбавления r . Соответственно, стартовая концентрация мицелл C_{M0} и конгломератов C_{R0} также разбавляются на r .

Комплексообразование лигандов с фуллереновыми кластерами в «масштабированной» модели рассматривается как связывание конгломерата, содержащего D лигандов, с макроскопической константой комплексообразования K_H . Следовательно, рост фуллереновых кластеров определяется как связывание слоев молекул C_{60} и молекул лигандов. При таком подходе искомая микроскопическая константа комплексообразования K_h может быть определена как $K_h = K_H/D$. Следовательно, система уравнений закона сохранения массы задается как для трехкомпонентной системы ‘фуллереновые кластеры, C_M ’ – ‘конгломераты лигандов, C_D ’ – ‘конгломераты фуллеренов, C_R ’ в виде:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_0 = MC_{M0} + RC_{R0} \\ C_{M0} = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} C_{M1} (K_R C_{R1})^i (K_H C_{D1})^j \\ C_{R0} = C_{R1} + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} i C_{M1} (K_R C_{R1})^i (K_H C_{D1})^j \\ C_{D0} = C_{D1} D + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j \cdot D \cdot C_{M1} (K_R C_{R1})^i (K_H C_{D1})^j \end{array} \right. , \quad (1)$$

где C_{D1} – концентрация не связанных с фуллереновыми кластерами конгломератов лиганда; C_{D0} – общая концентрация молекул лиганда; C_{R1} и C_{M1} – концентрации несвязанных конгломератов фуллерена и мицелл фуллерена, соответственно; индексы i и j обозначают число конгломератов фуллерена и лиганда, соответственно, связанных с мицеллами, содержащими по M молекул фуллерена.

Дальнейшее преобразование системы (1) производится посредством домножения каждого слагаемого в (1) на M . Параметры внутри скобок $(K_R C_{R1})^i$ домножаются и делятся на M . Параметры внутри скобок $(K_H C_{D1})^j$ домножаются и делятся на D . Данная операция была названа «процедурой масштабирования» [10]. В результате получаем систему

$$\left\{ \begin{array}{l} C_0 = C'_{M0} + B \cdot C'_{R0} \\ C'_{M0} = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} C'_{M1} (K'_R C'_{R1})^i (K'_H C'_{D1})^j \\ C'_{R0} = C'_{R1} + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} i C'_{M1} (K'_R C'_{R1})^i (K'_H C'_{D1})^j \\ C'_{D0} = C'_{D1} + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j \cdot H \cdot C'_{M1} (K'_R C'_{R1})^i (K'_H C'_{D1})^j \end{array} \right. , \quad (2)$$

где $B = \frac{R}{M}$, $K'_R = \frac{K_R}{M}$, $H = \frac{D}{M}$, $C'_{M0} = C_{M0} \cdot M$, $C'_{R0} = C_{R0} \cdot M$, $C'_{M1} = C_{M1} \cdot M$, $C'_{R1} = C_{R1} \cdot M$, $C'_{D1} = C_{D1} \cdot D$,

$K'_H = \frac{K_H}{D}$, $K'_F = \frac{K'_R}{B}$. Параметры $K'_F = 56000$ л/моль, $B = 0.914$, $C_0 = 0.14$ ммоль/л, $C'_{M0} = 0.009$ ммоль/л известны из предыдущего исследования агрегации фуллерена [10].

Дальнейшее преобразование сумм в (2) дает

$$\begin{cases} C_0 = C'_{M0} + B \cdot C'_{R0} \\ C'_{M0} = \frac{C'_{M1}}{(1 - K'_R C'_{R1})(1 - K'_h C'_{D1})} \\ C'_{R0} = C'_{R1} + \frac{C'_{M1} K'_R C'_{R1}}{(1 - K'_R C'_{R1})^2 (1 - K'_h C'_{D1})} \\ C_{D0} = C'_{D1} + \frac{C'_{M1} H K'_h C'_{D1}}{(1 - K'_R C'_{R1})(1 - K'_h C'_{D1})^2} \end{cases} \quad (3)$$

Из решения системы (3) относительно C'_{R1} и C'_{D1} можно рассчитать наблюдаемый экспериментальный параметр, например, молярное поглощение для случая «обрезанных» кривых титрования на рисунке 1, используемых в базовой модели [10]

$$A = (\varepsilon_m - \varepsilon_h) C'_{D1} + \varepsilon_h C_{D0}, \quad (4)$$

где ε_m и ε_h – коэффициенты экстинкции лиганда в мономерном состоянии и в состоянии комплекса с фуллереном. Параметры $[K_h, H, \varepsilon_h]$ являются искомыми и определяются в процедуре минимизации квадратичного отклонения теоретической (4) от экспериментальной кривой (рис. 1).

Системы уравнений (2) и (3) лежат в основе базовой «масштабированной» модели комплексообразования фуллерена с лигандами. Как отмечалось выше, недостаток этой модели – отсутствие учета связывания лиганда с низкоразмерными кластерами фуллерена и, как следствие, некорректный учет как фазы стэкинг-комплексообразования, так и фазы адсорбции (вследствие «обрезания» кривой титрования до области малых концентраций).

Вывод уравнений обобщенной «масштабированной» модели комплексообразования Фуллерен–Лиганд.

Модифицируем уравнения «масштабированной» модели (2)–(4) путем введения в них 1:1 комплекса Фуллерен–Лиганд, приблизительно учитывающего фазу стэкинг-комплексообразования. Как и ранее, динамическое равновесие Фуллерен–Лиганд в растворе фактически является трехкомпонентным: фуллереновые конгломераты, конгломераты лиганда и мицеллы фуллерена. Концентрация мицелл условно не зависит от присутствия в растворе лиганда и определяется только эффектом разбавления. Следовательно, уравнение 2 в системах (1)–(3) остается неизменным:

$$\begin{cases} C_{M0} = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} C_{M1} (K_R C_{R1})^i (K_H C_{D1})^j \\ C_0 = C_{R1} R + K_{h1} C_{R1} R C_{D1} D + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} (M + iR) C_{M1} (K_R C_{R1})^i (K_H C_{D1})^j \\ C_{D0} = C_{D1} D + K_{h1} C_{R1} R C_{D1} D + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j D C_{M1} (K_R C_{R1})^i (K_H C_{D1})^j \end{cases}$$

Применим далее процедуру «масштабирования» параметров, аналогичную использованной выше при выводе системы (2):

$$\begin{cases} C'_{M0} = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} C'_{M1} (K'_R C'_{R1})^i (K_{h2} C'_{D1})^j \\ C_0 = C'_{R1} B + K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} B + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} (1 + iB) C'_{M1} (K'_R C'_{R1})^i (K_{h2} C'_{D1})^j \\ C_{D0} = C'_{D1} + K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} B + \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} j H C'_{M1} (K'_R C'_{R1})^i (K_{h2} C'_{D1})^j \end{cases} \quad (5)$$

где K_{h1} и $K_{h2} = \frac{K_H}{D}$ — константы 1:1 комплексообразования Фуллерен–Лиганд (фаза стэкинг-комплексообразования) и адсорбции в крупные кластеры фуллерена, соответственно.

Преобразование сумм в (5) дает

$$\begin{cases} C'_{M0} = \frac{C'_{M1}}{(1-K'_R C'_{R1})(1-K_{h2} C'_{D1})} \\ C_0 = C'_{R1} B + K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} B + \frac{C'_{M1}}{(1-K'_R C'_{R1})(1-K_{h2} C'_{D1})} + \frac{C'_{M1} B K'_R C'_{R1}}{(1-K'_R C'_{R1})^2 (1-K_{h2} C'_{D1})} \\ C_{D0} = C'_{D1} + K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} B + \frac{C'_{M1} H K_{h2} C'_{D1}}{(1-K'_R C'_{R1})(1-K_{h2} C'_{D1})^2} \end{cases} \quad (6)$$

В окончательном упрощенном виде

$$\begin{cases} C_0 = B C'_{R1} + B K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} + C'_{M0} \frac{1+(B-1)K'_R C'_{R1}}{1-K'_R C'_{R1}} \\ C_{D0} = C'_{D1} + B K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} + C'_{M0} \frac{H K_{h2} C'_{D1}}{1-K_{h2} C'_{D1}} \end{cases} \quad (7)$$

Из второго уравнения (6) выражается C'_{R1} :

$$C'_{R1} = \frac{1}{B K_{h1}} \left(\frac{C_{D0}}{C'_{D1}} - \frac{H K_{h2} C'_{M0}}{1-K_{h2} C'_{D1}} - 1 \right) \quad (8)$$

Подстановка (7) в (6) позволяет численным методом найти неизвестную концентрацию C'_{D1}

Уравнение для наблюдаемого в спектрофотометрическом эксперименте поглощения записывается с учетом трех основных компонент, дающих вклад в измеряемое значение оптической плотности A_{opt} на длине волны максимума поглощения лиганда: мономеры лиганда, 1:1 комплексы Фуллерен–Лиганд и поглощение лиганда адсорбированного в кластер, фактически определяемое увеличением оптической плотности за счет рассеяния на кластере. Следует при этом учесть, что экспериментальная кривая титрования на рисунке 1 получена путем вычитания спектра поглощения раствора фуллерена без лиганда из спектра поглощения смеси Фуллерен–Лиганд при одинаковых концентрациях фуллерена (это обусловлено необходимостью исключения фонового рассеяния кластеров фуллерена во всем спектре частот). Следовательно, адсорбция лиганда в кластеры фуллерена, проявляющаяся в виде подъема кривой титрования при высоких концентрациях фуллерена (рис. 1), может быть включена в модель только в форме описания дополнительного рассеяния на кластерах, содержащих лиганд. Таким образом, поглощение на кластерах с лигандом должно быть пропорционально концентрации лиганда, адсорбированного в кластеры. Тогда общее уравнения для оптической плотности принимает вид:

$$\begin{aligned} A_{opt} &= \varepsilon_m C'_{D1} + \varepsilon_{h1} B K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} + \varepsilon_{h2} (C_{D0} - C'_{D1} - B K_{h1} C'_{R1} C'_{D1}) = \\ &= (\varepsilon_m - \varepsilon_{h2}) C'_{D1} + (\varepsilon_{h1} - \varepsilon_{h2}) B K_{h1} C'_{R1} C'_{D1} + \varepsilon_{h2} C_{D0} \end{aligned} \quad (9)$$

Окончательно уравнения (6)-(8) составляют суть обобщенной «масштабированной» модели комплексообразования Фуллерен–Лиганд, применимой для описания данных спектрофотометрии и в первом приближении позволяющей для широкого концентрационного диапазона учесть как фазу стэкинг-комплексообразования, так и фазу адсорбции лиганда в кластеры. Искомыми параметрами в этой модели являются $[\varepsilon_{h1}, \varepsilon_{h2}, K_{h1}, K_{h2}, H]$, которые определяются по стандартной вычислительной процедуре минимизации квадратичного отклонения теоретической (8) от экспериментальной (рис. 1) кривой титрования, описанной ранее [6]. Другие параметры (включая ε_m) известны из независимых экспериментов по агрегации фуллерена [10].

Расчет параметров комплексообразования в системах Фуллерен–Лиганд.

В расчетах использовались данные эксперимента на рисунке 1 из работы [6] по доксорубину и уравнения «масштабированной» модели (6)-(8). Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица 1. Расчетные параметры комплексообразования лигандов с фуллереном

параметр	DOX
ε_{h1} , л/моль·см	2200
ε_{h2} , л/моль·см	16800
K_{h1} , л/моль	33200
K_{h2} , л/моль	4000
H	11.1
R^2	0.943

Из таблицы вытекает вполне ожидаемый диапазон значений ϵ_{h1} , ϵ_{h2} по отношению к ϵ_m , а именно $\epsilon_{h2} > \epsilon_m > \epsilon_{h1}$. Фаза стэкинг-комплексобразования (ϵ_{h1}) всегда сопровождается понижением молярного поглощения, в то время как рассеяние на кластерах фуллерена (фаза адсорбции, ϵ_{h2}) характеризуется повышенным поглощением. Аналогично адсорбция в кластеры, как правило, носит неспецифический характер и характеризуется относительно невысоким значением константы K_{h2} , что по порядку величины хорошо совпадает с данными динамического светорассеяния, оценивающими именно фазу адсорбции [10]. В то же время константа K_{h1} для стэкинг-комплексобразования совпадает с типичным диапазоном констант для класса ароматических гетерокомплексов [9] и хорошо согласуется с предыдущей оценкой по «обрезанным» кривым на рисунке 1 в работе [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы провели полноценный количественный анализ процессов нековалентного комплексобразования фуллерена C_{60} и антибиотика доксорубина в водном растворе с использованием данных спектрофотометрического титрования, полученных ранее в работе [6] (рис. 1). Ключевой особенностью, отличающей кривую на рис. 1 от типичных кривых титрования в многокомпонентных системах, является наличие выраженного минимума. В работе [6] была построена «масштабированная» модель комплексобразования Фуллерен–Лиганд, которая, однако, не смогла описать этот минимум, поэтому пришлось «обрезать» кривую титрования и привести ее к «классическому» виду. Учет полидисперсности смеси Фуллерен–Лиганд, выражающийся в появлении слагаемого в уравнениях модели, которое отвечает за упругое рассеяние света на кластерах фуллерена, позволил модифицировать «масштабированную» модель так, что она успешно описывает минимум и при этом дает адекватные количественные характеристики процесса комплексобразования, в целом, соответствующие общим представлениям об этом процессе (табл. 1).

Количественный анализ процессов комплексобразования в системе Фуллерен–Лиганд способствует более глубокому пониманию природы нековалентного взаимодействия этих молекул, что, в свою очередь, открывает перспективу применения водного раствора фуллерена C_{60} в химиотерапевтической практике.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00157.

Список литературы / References:

1. Montellano A. [et al.] Fullerene C_{60} as a multifunctional system for drug and gene delivery. *Nanoscale*, 2011, vol. 3, no. 10, pp. 4035-4041.
2. Prylutska S. [et al.] C_{60} fullerene enhances cisplatin anticancer activity and overcomes tumor cells drug resistance. *Nano Res.*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 652-671.
3. Borowik A. [et al.] Does C_{60} fullerene act as a transporter of small aromatic molecules? *Colloids Surf. B.*, 2018, vol. 164, pp. 134-143.
4. Bilobrov V. [et al.] A novel nanoconjugate of Landomycin A with C_{60} fullerene for cancer targeted therapy: *in vitro* studies. *Cell. Mol. Bioeng.*, 2018.
5. Boyd P.D.W. [et al.] Fullerene-porphyrin constructs. *Acc. Chem. Res.*, 2005, vol. 38, no. 4, pp. 235-242.
6. Evstigneev M.P. [et al.] Complexation of C_{60} fullerene with aromatic drugs. *ChemPhysChem*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 568-578.
7. Evstigneev V.P. [et al.] Complete solution of the problem of one-dimensional non-covalent non-cooperative self-assembly in two-component. *J. Chem. Phys.*, 2011, vol. 134, no. 19, Art. No. 194902.
8. Buchelnikov A.S. [et al.] General statistical-thermodynamical treatment of one-dimensional multicomponent molecular hetero-assembly in solution. *Chem. Phys.*, 2013, vol. 421, pp. 77-83.
9. Buchelnikov A.S. [et al.] The hetero-association models of non-covalent molecular complexation. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018.
10. Prylutsky Yu.I. [et al.] C_{60} fullerene aggregation in aqueous solution. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, vol. 15, no. 23, pp. 9351-9360.

GENERALIZED ‘UP-SCALED’ MODEL OF COMPLEXATION BETWEEN C₆₀ FULLERENE AND ANTIBIOTIC DOXORUBICIN**Mosunov A.A.¹, Voronin D.P.¹, Salo V.A.¹, Sidorova M.A.¹, Buchelnikov A.S.²**¹ Sevastopol State University*Universitetskaya str., 33, Sevastopol, 299053, Russia*² Saint Petersburg State University*Sredniy av., 41, Saint Petersburg, 199004, Russia; e-mail: a.buchelnikov@spbu.ru*

Abstract. Previously published ‘up-scaled’ model of complexation in ‘C₆₀ fullerene – Ligand’ system was critically analyzed. The equations of the generalized ‘up-scaled’ model accounting for the polydispersity of the mixture were derived. The approximation of the published experimental data of spectrophotometric titration in the ‘C₆₀ fullerene – Doxorubicin’ system was carried out. The generalized model fits the minimum in the titration curve and gives a satisfactory quantitative evaluation of the complexation process. The model can be used in different studies of C₆₀ fullerene as a drug delivery system to damaged cells.

Key words: *aggregation, C₆₀ fullerene, doxorubicin, statistical-thermodynamic model.*