

6. Пат. 1562327 СССР, кл. С 02 F 1/52, 1/72. Способ очистки сточных вод от поверхностно-активных веществ // В.И. Жаворонков, С.Н. Бурсова, Р.Ф. Моисеева, А.В. Куликова, И.К. Харин, Л.А. Савина. – Заявл. 12.04.88; Опубл. 07.05.90 – Бюл. № 17.
7. Корнеев А. А., Крилицын А. П., Стрихарь О. Л., Щербин В. Н. Жидкие радиоактивные отходы внутри объекта “Укрытие” // Радиохимия. – 2002. – 44, № 6. – С. 545–552.

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 05.07.2006

УДК 541.182.644

© 2007

Ю. М. Самченко, Н. А. Пасмурцева, Э. Р. Ульберг

Гидрогелевые нанореакторы медицинского назначения

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины Г. А. Ковтуном)

Methods of the synthesis of hydrogelic nanoreactors to obtain nanosize particles of silver, magnetite, and hydroxyapatite have been developed. New composite materials can be used in medicine as antiburn dressings and magnetically responsive dosage forms and for the prosthetics of bone defects.

В последние годы в фокусе интересов многих исследователей находятся проблемы получения и стабилизации наночастиц различных материалов. На многих физических, химических и биологических объектах [1] продемонстрировано, что переход от макро- и микроразмеров к размерам 1–10 нм приводит к появлению качественных изменений в физико-химических свойствах соответствующих соединений и получаемых на их основе систем. Нанокompозитные материалы с уникальными электрическими, магнитными, оптическими, механическими, каталитическими и др. свойствами описаны в работе [2]. Так, было продемонстрировано, что нанокластеры и наноструктуры обладают высокой твердостью, сочетающейся со сверхвысокой пластичностью, для них характерно возрастание кулоновского барьера и проявление эффекта гигантского магнетосопротивления [3]. Поскольку наночастицы, в частности металлов, обладают аномально высокой реакционной способностью, их существование в свободном виде, без взаимодействия с окружающей средой, возможно только в вакууме. Поэтому проблема стабилизации наночастиц, прежде всего с использованием полимеров различного состава, приобретает особую значимость [4]. В настоящем сообщении впервые описаны способы получения и некоторые свойства высокодисперсных гидрогелевых микрогранул на основе акриламида и акриловой кислоты, которые могут использоваться в качестве нанореакторов для синтеза наночастиц различных химических веществ, представляющих интерес, прежде всего, с точки зрения использования в медицине. Это, в частности, наноразмерные благородные металлы, обладающие высокой бактерицидной активностью (например, серебро), магнетит, позволяющий осуществлять целенаправленный транспорт наполненных им микрогранул к органу-мишени, гидроксиапатит, перспективный с точки зрения формирования костной ткани, и ряд других.

Синтез микрогранул сополимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты осуществляли путем диспергирования водных растворов соответствующих мономеров,

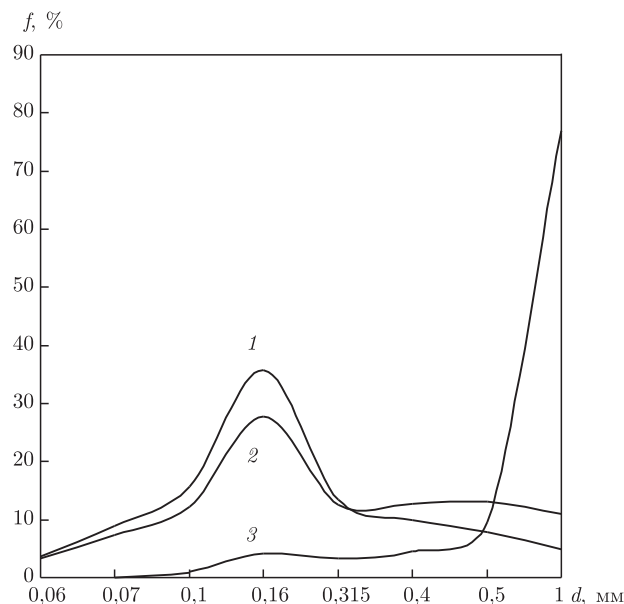


Рис. 1. Кривые распределения по размеру микрогранул для сополимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты (АК):

$C_{\text{мон}} = 15\%$, $C_{\text{МБА}} = 0,173\%$; 1 — 0% АК; 2 — 50% АК; 3 — 100% АК

сшивающего агента и компонентов иницирующей смеси среде несмешивающегося органического растворителя. Через 30 мин гранулы гидрогеля, близкие к сферической форме, отделяли, промывали от непрореагировавших остатков исходных веществ и высушивали. Соотношение мономеров в гидрогелях варьировали в диапазоне от гомополиакриламидного геля до гидрогеля со 100%-м содержанием звеньев акриловой кислоты, а суммарное содержание сшитого полимера в гидрогелях — в диапазоне от 5 до 25%. Концентрацию сшивающего агента (N, N'-метилден-бис-акриламида) варьировали в диапазоне от 0,0865 до 0,346%. Эксперименты по набуханию гидрогелей осуществлялись по методике, детально описанной ранее в статье [5].

Сорбцию паров воды гидрогелями изучали с помощью стандартной адсорбционной установки с весами Мак-Бена, системой термостатирования, вакуумирования, напуска паров и измерения давления. Методология расчетов размеров порового пространства на основании сорбционных измерений детально описана в сообщении [6].

Синтезированные гидрогелевые нанореакторы охарактеризованы по их макроскопическим размерам (с помощью ситового метода) и по размеру присущих им пор, использующихся в дальнейшем для синтеза разнообразных наночастиц.

Анализ кривых распределения по размеру микрогранул для синтезированных сополимерных гидрогелей позволяет заключить, что для гелевых систем с высоким содержанием полиакриламидных звеньев преобладающей является фракция с размером частиц около 0,16 мм, содержание которой достигает 35%. При этом кривая распределения почти идеальной гауссовой формы (рис. 1, кривая 1). По мере роста в гидрогелях содержания звеньев акриловой кислоты наблюдается искажение формы кривой за счет возрастания содержания более крупной фракции (кривая 2), а для гидрогелей на основе акриловой кислоты преобладающая фракция уже имеет размер частиц от 0,5 до 1 мм (кривая 3). Это может быть объяснено слиянием и слипанием микрогранул на ранних стадиях сополимеризации в бо-

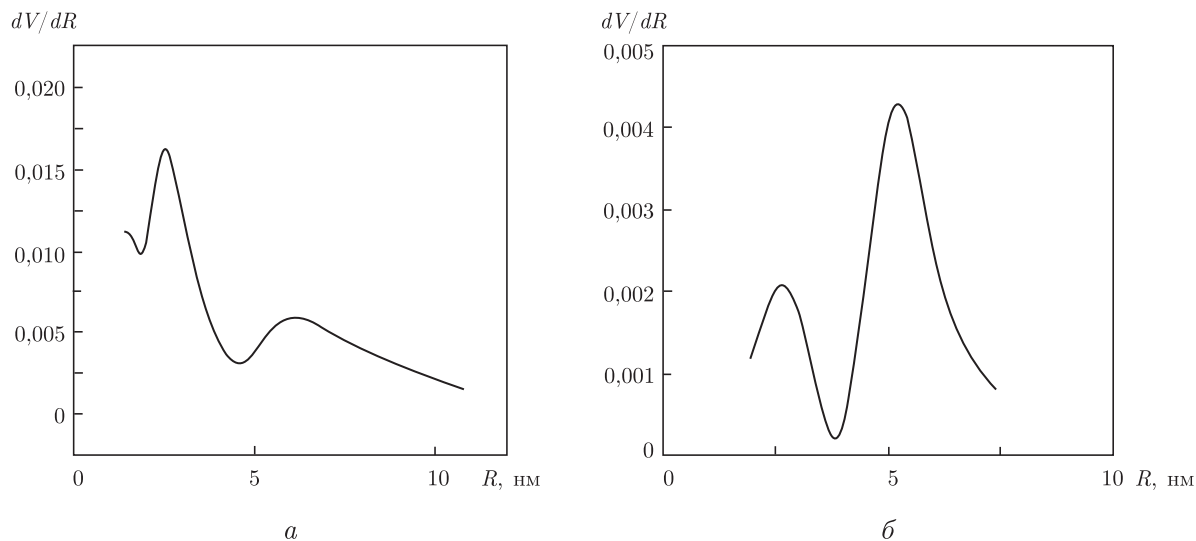


Рис. 2. Кривые распределения по размеру пор для гомополиакриламидного геля (а) и гидрогеля, содержащего 25% полиакриламидных звеньев и 75% звеньев полиакриловой кислоты (б)

лее крупные агрегаты вследствие повышенной когезии и образующихся между соседними карбоксильными группами водородных связей.

Отметим, что получение гидрогелей в виде микрогранул позволяет значительно сократить время их отклика на изменения в окружающей их среде (например, время перехода из сколлапсированного в набухшее состояние) и расширить сферу их применения в медицине за счет использования пероральных лекарственных форм и безоперационного введения при эндопротезировании (через иглу или катетор).

Поровое пространство в гидрогелевых микрогранулах было охарактеризовано на основании сорбционных измерений. Установлено, что в гомополимерах акриламида и акриловой кислоты преобладающими являются более мелкие поры (около 2,5 нм), тогда как для сополимерных гидрогелей, вследствие их высокой гетерогенности, характерно присутствие широкого диапазона пор различного диаметра, вплоть до 6–7 нм (рис. 2). Найденные величины хорошо коррелируют с данными, полученными нами ранее с использованием метода ДСК на основании депрессии температуры плавления, заключенной в порах гидрогелей воды [5], а также с результатами компьютерного моделирования с использованием программного пакета HyperChem (метод молекулярной механики).

Синтезированные и охарактеризованные гидрогелевые нанореакторы были использованы для получения различных наночастиц, представляющих интерес с точки зрения применения в медицине. Так, формирование наночастиц благородных металлов в порах гидрогелевых нанореакторов осуществляли посредством набухания полимерной матрицы в водных растворах соответствующих неорганических солей с последующим их восстановлением. Формирование наночастиц магнетита осуществляли посредством набухания гидрогелей в смешанном растворе солей Fe^{2+} — Fe^{3+} с последующей обработкой 20%-м раствором NaOH . Формирование наночастиц гидроксиапатита осуществляли путем последовательной обработки гидрогелевой матрицы растворами $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ и $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$. Как видно из приведенных на рис. 3 данных, после формирования наночастиц серебра и магнетита гидрогелевые микрогранулы сохраняют высокую сорбционную способность и поглощают (в за-

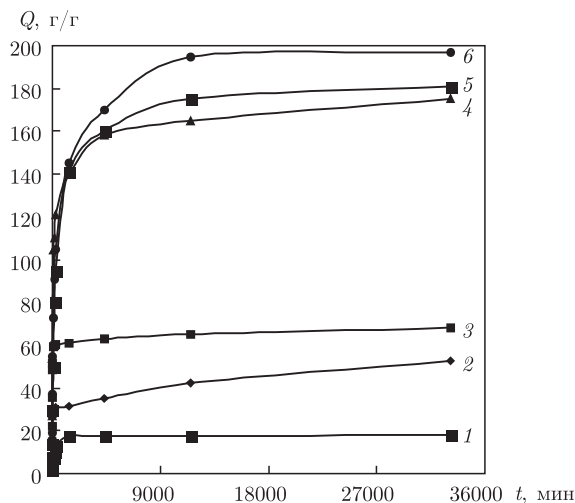


Рис. 3. Кинетика набухания мелкодисперсных сополимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты (АК), наполненных наночастицами гидроксиапатита (1), коллоидного серебра (2–4) и магнетита (5):

1, 3 — $C_{AK} = 25\%$; 2 — $C_{AK} = 0\%$; 4, 6 — $C_{AK} = 100\%$; 5 — $C_{AK} = 75\%$; $C_{MBA} = 0,173\%$; 6 — ненаполненный гидрогель; фракция микрогранул размером частиц 0,5 мкм

висимости от состава) от 40 до 180 граммов воды на 1 грамм сухого веса. Гидрогели со сформированными наночастицами гидроксиапатита обладают несколько меньшей сорбционной способностью и поглощают (в зависимости от состава) от 5 до 15 граммов воды на 1 грамм сухого полимера.

Поскольку при проведении синтеза в гидрогелевых нанореакторах часть порового пространства гидрогелей заполняется ненабухающими элементами, их равновесное водосодержание несколько снижается по сравнению с ненаполненным гидрогелем (200 г/г). Полученные нанокомпозитные материалы с наночастицами серебра и магнетита, обладающие соответственно бактерицидными и магнитоуправляемыми свойствами, могут дополнительно насыщаться широким спектром химиотерапевтических средств, особенно принимая во внимание продемонстрированную нами ранее значительную пролонгирующую способность, присущую гидрогелевым сополимерам акриламида и акриловой кислоты [7].

Таким образом, проведенные исследования позволили разработать методы синтеза и охарактеризовать гидрогелевые нанореакторы для получения наночастиц благородных металлов, магнетита и гидроксиапатита. Гидрогелевые нанореакторы могут использоваться в медицине для создания противоожоговых покрытий с повышенной бактерицидной активностью и магнитоуправляемых носителей лекарственных препаратов с их пролонгированным высвобождением, а также для заполнения дефектов костной ткани.

1. *Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований* / Под ред. М. Роко, Р. Уильямса, П. Аливисатоса. — Москва: Мир, 2002. — 292 с.
2. *Сергеев Г. Б.* Нанохимия. — Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2003. — 227 с.
3. *Суздаев И. П., Суздаев П. И.* Дискретность наноструктур и критические размеры нанокластеров // *Успехи химии.* — 2006. — **75**, № 8. — С. 715–752.
4. *Бронштейн Л. М., Сидоров С. Н., Валецкий П. М.* Наноструктурированные полимерные системы как нанореакторы для формирования наночастиц // Там же. — 2004. — **73**, № 5. — С. 542–558.

5. Самченко Ю. М., Атаманенко И. Д., Полторацкая Т. П., Ульберг З. Р. Состояние воды в мелкодисперсных гидрогелях на основе акриламида и акриловой кислоты // Коллоид. журн. – 2006. – 68, № 5. – С. 670–673.
6. Самченко Ю. М., Альтшулер М. А., Цирина В. В. О сорбционных свойствах (со)полимерных гидрогелей акриловой кислоты // Доп. НАН України. – 2003. – № 12. – С. 136–140.
7. Samchenko Yu., Ulberg Z., Pertsov N. Hydrogel medicinal systems of prolonged action // Progr. Coll. and Polym. Sci. – 1996. – 102. – P. 118–122.

Институт биокolloидной химии
и.м. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 18.10.2006

УДК 539.211:546.824

© 2007

Л. С. Семко, П. П. Горбик, академік НАН України **О. О. Чуйко**,
Л. П. Сторожук, І. В. Дубровін, О. І. Оранська, С. Л. Рево

Модифікування магнетиту діоксидом титану та властивості одержаних нанокomпозитів

A technique of obtaining the nanocomposites on the basis of magnetite modified by titanium dioxide is worked out. The TiO_2 content varied from 0.1 to 0.5 g per 1 g of the magnetite. N-butylorthotitanate was used as a modifying agent. The structure and magnetic properties of the obtained nanocomposites are investigated.

Магнітні композити на основі нанорозмірних частинок заліза та його оксидів використовуються для створення лікарських препаратів [1–5]. Здатність магнітних полів спрямовано доставляти, локалізувати і утримувати магнітні частинки в певному місті живого організму, дозволяє підвищити концентрацію лікарського препарату в заданому місті, знизити токсичну дію ліків на весь організм [2–5]. Магнітокеровані лікарські засоби використовують у вигляді порошків, емульсій, капсул, магнітних рідин для знищення пухлин, тромбів, очистки крові тощо [6–8]. Одним із напрямів використання таких магнітних матеріалів є створення адсорбентів з поверхневим шаром SiO_2 й TiO_2 [7, 8]. Такі адсорбенти можуть містити на поверхні оксидів лікарські препарати. Перспективними матеріалами для одержання магнітокерованих адсорбентів є нанокomпозити на основі магнетиту, покритого TiO_2 .

На сьогодні існує велика кількість робіт, присвячених вивченню оксидів титану в різних формах [9–11]. Проте до медичних засобів ставиться ряд вимог: біосумісність з тканинами живого організму, певний клас чистоти та безпечності. Відомо [2, 3], що медичні препарати не повинні мати шкідливих продуктів синтезу, тому для модифікації магнітних частинок TiO_2 доцільне застосування алкілортотитанатів, які розкладаються в процесі термообробки [10–12]. Раціональним методом для одержання плівок та порошків на основі $(\text{TiO}_2)_x$ є золь-гель технологія [7, 11, 12]. Однак процеси модифікування магнетиту оксидами металів із застосуванням цієї технології недостатньо вивчені. Не з'ясовано, який краще вибрати компонент для модифікування магнетиту оксидом титану, як забезпечити міцний зв'язок