

О. І. Коротич, Ю. М. Самченко, З. Р. Ульберг,
член-кореспондент НАН України Л. Ф. Суходуб

Магнітні гідрогелі на основі акрилових мономерів

Нанокompозити на основі полімерних гідрогелів з інкорпорованими магнітними частинками — магнітні гідрогелі або ферогелі — мають унікальні властивості, що поєднують властивості як наповнювача (магніточутливість), так і матриці (біосумісність, можливість інкорпорування широкого спектра лікарських препаратів). При використанні гідрогелів на основі “розумних” полімерів можна створювати системи для локальної гіпертермії і хіміотерапії ракових пухлин. Виходячи з практичної цінності даних систем, розглянуто вплив гідрофільно-гідрофобного балансу (спів)полімерної матриці та умов синтезу (температура, концентрація катіонів феруму) на утворення частинок магнетиту в поровому просторі полімерних матриць на основі акрилових мономерів (N-ізопропілакриламід, акриламід), а також досліджено їх фізико-хімічні властивості.

Гідрогелеві системи, особливо на основі “розумних” полімерів, широко використовують у медицині [1], фармакології та біології. Це пов’язано з їхньою здатністю змінювати фізико-хімічні властивості при зміні факторів навколишнього середовища, які за природою можна віднести до фізичних (температура, світло, електричне та магнітне поле) або хімічних (рН, іонна сила розчину).

Термочутливі полімерні системи на основі НППАА з температурою фазового переходу [2] близько 32–34 °С найбільш часто використовуються для розробки систем цільової доставки і контрольованого вивільнення лікарських препаратів. Це пов’язано з близькістю температури фазового переходу полімерної системи до температури людського тіла.

Температура фазового переходу визначається гідрофільно-гідрофобним балансом і може бути змінена при його співполімеризації з гідрофільними або з гідрофобними мономерами [3]. Крім гідрофільно-гідрофобного балансу макромолекули, температура фазового переходу дуже залежить від хімічної природи та концентрації (іонної сили) розчину, в якому знаходиться полімерна матриця [4–10].

Введення магнетиту (Fe_3O_4) до складу полімерних матриць дає змогу отримати гідрогелі з магнітними властивостями — ферогелі. При накладанні зовнішнього постійного магнітного поля ферогелі можна локалізувати в безпосередній близькості до органу-мішені, що є критично важливим при застосуванні високотоксичних лікарських засобів. У перемінному магнітному полі відбувається розігрівання ферогелів, яке пов’язане з перетворенням частинками магнетиту енергії магнітного поля в теплову енергію [11]. Таким чином, одним із перспективних напрямів використання ферогелів є розробка на їх основі систем адресної доставки та контрольованого вивільнення лікарських препаратів, а також систем для локальної магнітної гіпертермії (теплової обробки) [12–15] ракових пухлин.

У цій роботі досліджено процес утворення магнетиту в поровому просторі гідрогелів на основі НППАА і АА, розробку методів отримання на їх основі ферогелів, а також вивчено їх фізико-хімічних властивості.

Матеріали та методи дослідження. Для синтезу полімерних гідрогелів і нанокompозитів на їх основі використовували такі реагенти: НППАА (“Sigma Aldrich”, 97%) перекристалізовували з гексану та сушили під вакуумом; АА (“Merck”, $\geq 99,9\%$), МБА (“Merck”, 98%),

ПСА (“Sigma”, $\geq 98\%$), ТМЕД (“Merck”, $\geq 99\%$), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (“Бром”), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (“Ре-актив”, $\geq 98\%$), NaOH використовувалися без додаткового очищення.

(Спів)полімерні гідрогелі було отримано шляхом радикальної полімеризації мономерів у водному середовищі в атмосфері аргону (н. у.). Масова частка мономеру(ів) становила 20% реакційної суміші, зшиваючого агента — 0,2%, загальна концентрація ініціюючої суміші (ПСА та ТМЕД) — 0,08 моль/л. Як зшиваючий агент використовували біфункціональний мономер МБА. Для отримання гідрогелів у вигляді пластин полімеризацію проводили між двома скляними паралельними шаблонами, розділеними спейсером (1 мм).

Після закінчення полімеризації зразки промивали від непрореагованої композиції у дистильованій воді при кімнатній температурі. Відмивання гідрогелевих матриць контролювали за допомогою УФ спектрометра (“Specord M40”). Відмиті гідрогелеві зразки сушили на повітрі при кімнатній температурі до постійної маси.

На основі отриманих (спів)полімерних матриць було синтезовано наноккомпозити з інкорпорованим магнетитом — магнітні гідрогелі або ферогелі. Магнетит до складу гідрогелів вводився шляхом його синтезу в поровому просторі полімерних матриць за реакцією осадження:



На першій стадії проводили насичення полімерної матриці катіонами феруму. Для цього висушену полімерну матрицю заливали надлишком водного розчину солей дво- й тривалентного феруму із співвідношенням 1 : 2. На другій стадії для утворення магнетиту полімерну матрицю, насичену катіонами феруму, обробляли 10%-м розчином NaOH .

Рівноважний ступінь набухання гідрогелів вивчали ваговим методом у воді та водних розчинах солей феруму при різних температурах. Для цього висушені гідрогелі заливали надлишком дисперсійного середовища і ставили в термостат “ТС-1/80 СПН” при заданій температурі. Через 24 год зразки діставали, фільтрувальним папером видаляли надлишок рідини з поверхні та зважували з точністю до четвертого знака після коми на вагах “Axis”.

Розрахунок рівноважного ступеня набухання Q (г/г) гідрогелів проводили за такою формулою:

$$Q = \frac{m - m_0}{m_0},$$

де m_0 — маса ксерогелю, г; m — маса зразка, що набухнув до рівноважного стану, г.

Електронні мікрофотографії зразків були отримані на сканувальному електронному мікроскопі марки JSM 6700F з енергією електронів 5 кВ. Вимірювання проводили в режимі вторинних відбитих електронів. Зразки, що висушені при кімнатній температурі, кріпили на електропровідний скотч і покривали шаром платини (20 нм).

Вимірювання намагніченості і магнітної сприйнятливості полімерних ферогелів проводили на автоматизованому комплексі PPMS-9 при 300 К. Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали з використанням t -критерію для довірчої області $P_{0,95}$, кількість паралельних вимірювань становила 3–10.

Систематичну похибку визначення рівноважного ступеня набухання ΔQ_c розраховували за формулою:

$$\Delta Q_c = \left(\frac{1}{m_0} + \frac{m}{m_0^2} \right) \Delta m = \frac{m_0 + m}{m_0^2} \Delta m$$

(тут $\Delta m = 0,0001$).

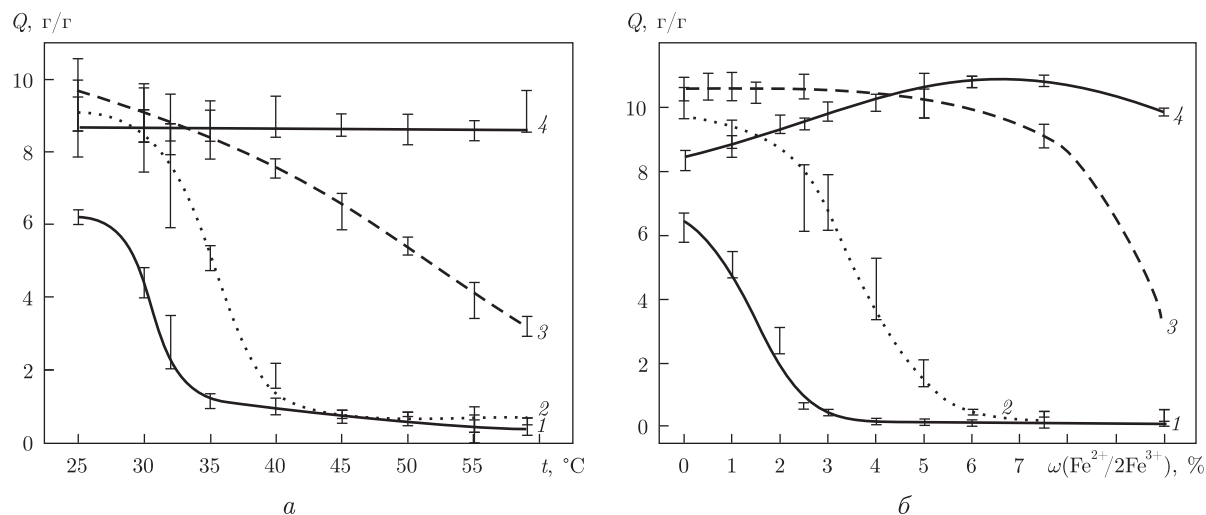


Рис. 1. Залежність рівноважного ступеня набухання у воді при різних температурах (а) та водних розчинах катіонів феруму при 25 °С (б) (спів)полімерних гідрогелів на основі НІПАА і АА: 1 – 100% НІПАА; 2 – 95% НІПАА; 3 – 75% НІПАА; 4 – 0% НІПАА

Для розрахунку випадкової похибки $\Delta Q_{\text{в}}$ використовували формулу

$$\Delta Q_{\text{в}} = \pm t \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Q_i - \bar{Q})^2}{n(n-1)}}.$$

Кінцевий результат вимірювання рівноважного ступеня набухання розраховували таким чином:

$$\bar{Q} \pm [\Delta Q_{\text{с}} + \Delta Q_{\text{в}}],$$

де \bar{Q} – середньоарифметичне значення рівноважного ступеня набухання.

Результати та їх обговорення. Фазові переходи в матрицях досліджували ваговим методом при вимірюванні рівноважного ступеня набухання при різних температурах. Так, у міру заміщення ланок НІПАА ланками АА (рис. 1, а) спостерігається перехід від різкого фазового переходу (при високих концентраціях НІПАА) до плавного (при концентраціях НІПАА 75–25%) з подальшою втратою термочутливості при концентраціях НІПАА 25% і менше. При цьому температура фазового переходу збільшується із збільшенням кількості ланок АА. Так, НКТР гомополімерної матриці на основі НІПАА становить близько 34 °С, для співполімерів НІПАА та АА НКТР збільшується і становить відповідно 42 °С при 95% вмісті НІПАА.

Розглянемо тепер отримання ферогелів шляхом синтезу магнетиту в поровому просторі зшитих (спів)полімерних матриць, що містять мономерні ланки НІПАА та АА у різних співвідношеннях.

Кількість інкорпорованого магнетиту визначає магніточутливість отриманих ферогелів. Тому дослідження процесу набухання гідрогелів різного хімічного складу залежно від концентрації розчинів катіонів феруму дозволило оптимізувати процес синтезу магнітних часток у полімерних нанореакторах. Було встановлено (див. б на рис. 1), що рівноважний

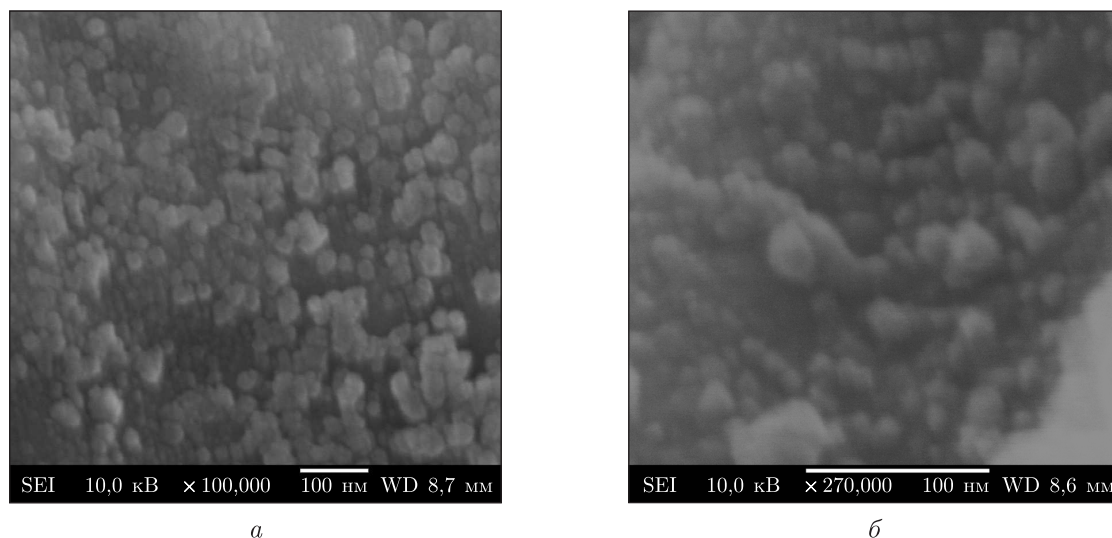


Рис. 2. Електронні мікрофотографії (СЕМ) співполімерних ферогелів (НІПАА — 75%, АА — 25%, МВА — 0,2%), синтезованих у розчинах з різною концентрацією катіонів феруму: *a* — 1% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$; *б* — 5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$

ступінь набухання гомополімерного гідрогелю на основі АА збільшується при збільшенні концентрації катіонів феруму з подальшим незначним зниженням при концентраціях, вищих за 6%. Гідрогель, що містить ланки НІПАА, веде себе зовсім іншим чином. Так, гомополімерний гідрогель на основі НІПАА переходить в сколапсований стан при масовій концентрації катіонів феруму близько 2,15%. Для співполімерного гідрогелю з 95%-м вмістом НІПАА критична концентрація, при якій відбувається фазовий перехід, збільшується і становить 4,5%. У свою чергу рівноважний ступінь набухання співполімерної матриці з 75%-м вмістом НІПАА майже не змінюється при концентраціях катіонів феруму до 6%, після чого спостерігається різке зниження ступеня набухання.

Вказані закономірності можна пояснити таким чином. Гідратація гідрофобного фрагмента НІПАА (ізопропільної групи) визначає фізичні властивості системи та відповідає за перебування гідрогелю в набухлomu стані. Присутність солей в свою чергу руйнує водневі зв'язки та змінює взаємодію між полімером і розчинником, що і сприяє процесам дегідратації ізопропільного фрагмента та переходу гідрогелю в сколапсований стан. При заміщенні ланок НІПАА ланками гідрофільного АА критична концентрація катіонів феруму збільшується, оскільки гідрофобні фрагменти стають розділеними акриламідними ланками, що перешкоджає їх агрегації.

Як видно з електронних мікрофотографій, частки магнетиту, що синтезовані в поровому просторі полімерних матриць при концентрації катіонів феруму 1% є нанорозмірними і практично монодисперсними з розміром близько 20 нм (рис. 2, *a*). Із збільшенням концентрації магнетиту в ферогелях розмір його частинок та їх полідисперсність дещо збільшується (див. *б* на рис. 2).

На рис. 3, *a* наведено криві намагнічення співполімерних ферогелів, синтезованих у розчинах катіонів феруму з різною концентрацією (0,5% й 2,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$). Так, наявність петлі гістерезису свідчить про те, що розмір синтезованих у поровому просторі частинок магнетиту становить більше 10 нм, тобто магнітні частки є багатодоменними, що підтверджується також даними електронної мікроскопії. Для отриманих ферогелів характерні низькі

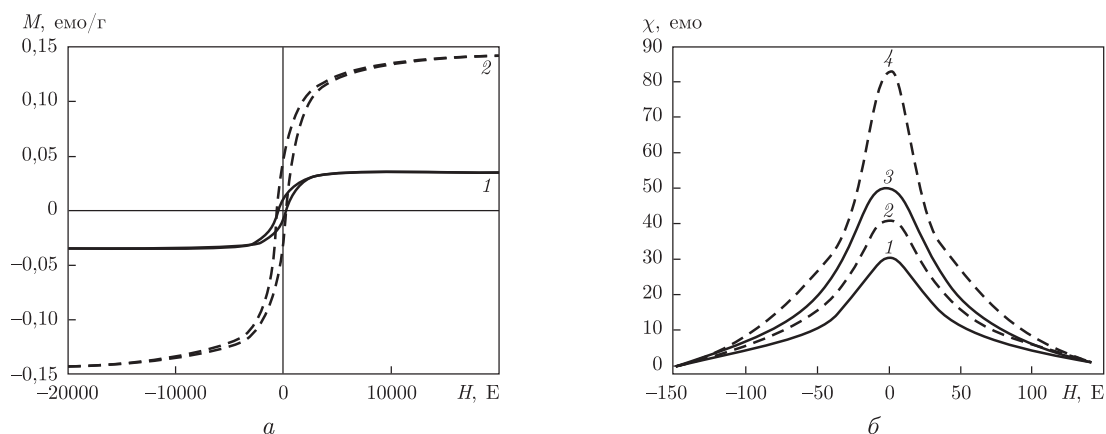


Рис. 3. Магнітні петлі гістерезису (1) та магнітна сприйнятливність (2) співполімерних ферогелів (95% НПАА, АА — 5%), синтезованих у водних розчинах катіонів феруму з різною концентрацією: а: 1 — 0,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$ (0,2% МБА), 2 — 2,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$ (0,2% МБА); б: 1 — 0,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$ (0,2% МБА), 2 — 0,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$ (0,04% МБА), 3 — 2,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$ (0,2% МБА), 4 — 2,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$ (0,04% МБА)

значення залишкової намагніченості — близько 0,01 емо/г (крива 1) й 0,04 емо/г (крива 2). Про магнітом'якість отриманих ферогелів свідчить невелике значення коерцитивної сили. Крім того, концентрація інкорпорованого магнетиту збільшується із збільшенням концентрації розчинів катіонів феруму (намагніченість насичення 0,03 емо/г (крива 1) й 0,14 емо/г (крива 2) при 1 й 2,5% катіоні феруму відповідно). При однакових концентраціях катіонів феруму частинка інкорпорованого магнетиту збільшується із зменшенням частоти зшивки, тобто із збільшенням порового простору полімерної матриці, доступного для утворення частинок магнетиту (див. б на рис. 3).

Оскільки на основі розроблених ферогелів передбачається створення не тільки систем для магнітної гіпертермії, а й терапевтичних систем для цільової доставки та керованого вивільнення лікарських препаратів, то отриманим ферогелям повинен бути притаманний комплекс властивостей, які іноді суперечать одна одній і вимагають оптимізації складу ферогелів.

З одного боку, магнітокерованість та здатність нагріватися у зовнішньому перемінному магнітному полі визначається високим вмістом магнітного наповнювача. Відзначимо, що істотну роль відіграє і полімерна складова розроблених магнітних нанокомпозитів, оскільки саме вона відповідальна за фазовий перехід між набухлим і сколапсованим станом під впливом зміни температури та за можливість іммобілізації широкого спектра лікарських препаратів. Залежність рівноважного ступеня набухання від температури для вихідної матриці й ферогелів із різним вмістом магнетиту наведено на рис. 4, з якого видно, що синтезовані гідрогелеві нанокомпозити з інкорпорованим магнетитом зберігають термочутливі властивості, хоча їх рівноважний водовміст та інтенсивність фазового переходу дещо поступаються ненаповненій полімерній матриці. Це пояснюється тим, що при збільшенні вмісту магнетиту в полімерній матриці, з одного боку, зменшується вільний простір, який може займати вода, а з іншого — наночастинки магнетиту стерично перешкоджають колапсу матриці та дифузії води.

Таким чином, отримання магнітних гідрогелів у результаті синтезу наночастинок магнетиту в поровому просторі полімерної матриці має ряд переваг (наприклад, відсутність агрегації наночастинок), але в той самий час є недостатньо вивченим. Тому нами було

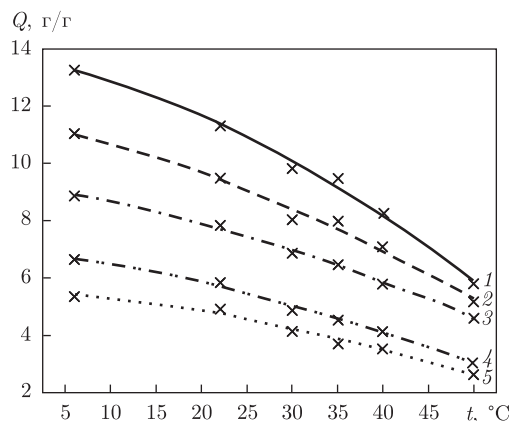


Рис. 4. Залежність рівноважного ступеня набухання співполімерної матриці та ферогелів на її основі, отриманих у розчинах з різною концентрацією катіонів феруму, від температури (НППАА — 75%, АА — 25%, 0,2% МБА):

1 — вихідна матриця; 2 — 1% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$; 3 — 2,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$; 4 — 5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$; 5 — 7,5% $\text{Fe}^{2+}/2\text{Fe}^{3+}$

розглянуто вплив гідрофільно-гідрофобного балансу та концентрації катіонів феруму на процес утворення частинок магнетиту в нанокмірках співполімерних гідрогелів, а також досліджено фізико-хімічні властивості отриманих магнітних наноккомпозитів. Показано, що оптимальними властивостями з точки зору практичного використання володіє співполімерний ферогель з вмістом НППАА й АА 95 й 5% відповідно. Для нього характерний як різкий фазовий перехід (для максимально ефективного вивільнення інкорпорованих ліків), так і висока магніточутливість. Отже, вказаний метод синтезу термочутливих ферогелів дає змогу отримати системи, що одночасно володіють термо- і магніточутливістю і на основі яких можуть бути створені терапевтичні системи нового покоління для лікування раку і доставки лікарських препаратів.

1. Pal K., Banthia A. K., Majumdar D. K. Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications – a mini review // *Des. Monomers Polym.* – 2009. – **12**. – P. 197–201.
2. Plate N. A., Lebedeva T. L., Valuev L. I. Lower critical solution temperature of N-alkyl-substituted polyacrylamides // *Polymer J.* – 1999. – **31**, No 1. – P. 21–23.
3. Samchenko Yu., Ulberg Z., Korotykh O. Multipurpose smart hydrogel systems // *Advances in Coll. Interface Sci.* – 2011. – **168**. – P. 247–262.
4. Eeckman F., Amighi K., Moes A. J. Effect of some physiological and non-physiological compounds on the phase transition temperature of thermoresponsive polymers intended for oral controlled-drug delivery // *Internat. J. Pharmaceutics.* – 2001. – **222**. – P. 259–265.
5. Liu X.-M., Wang L.-S., Wang L. et al. The effect of salt and pH on the phase-transition behaviors of temperature-sensitive copolymers based on N-isopropylacrylamide // *Biomaterials.* – 2004. – **25**. – P. 5659–5663.
6. Schild H. G., Tirrell D. A. Interaction of poly(N-isopropylacrylamide) with sodium n-alkyl sulfates in aqueous solution // *Langmuir.* – 1991. – **7**. – P. 665–670.
7. Schild H. G., Tirrell D. A. Microcalorimetric detection of lower critical solution temperature in aqueous polymer solution // *J. Phys. Chem.* – 1990. – **94**. – P. 4352–4357.
8. Miyagishi S., Takagi M., Kadono S. et al. Effect of amino acid surfactants on phase transition of poly(N-isopropylacrylamide) gel // *J. Coll. Interface Sci.* – 2003. – **261**. – P. 191–194.
9. Frank H. S., Wen W. Y. Ion-solvent interaction. Structural aspects of ion-solvent interaction in aqueous solutions: a suggested picture of water structure // *Discus. Faraday Society.* – 1957. – **24**. – P. 133–135.
10. Ataman M. Properties of aqueous salt solutions of poly(ethylene oxide). Cloud points, theta temperatures // *Coll. and Pol. Sci.* – 1987. – **265**. – P. 19–25.

11. *Ang K. L., Venkatraman S., Ramanujan R. V.* Magnetic PNIPA hydrogels for hyperthermia applications in cancer therapy // *Mat. Sci. Eng. C.* – 2007. – **27**. – P. 347–352.
12. *Mitsumori M., Hiraoka M., Shibata T. et al.* Targeted hyperthermia using dextran magnetite complex: a new treatment modality for liver tumors // *Hepatogastroenterol.* – 1996. – **43** (12). – P. 1431–1436.
13. *Lao L. L., Ramanujan R. V.* Magnetic and hydrogel composite materials for hyperthermia applications // *J. Mat. Sci.: Mat. Med.* – 2004. – **15**. – P. 1061–1065.
14. *Babincova M., Leszczynska D., Sourivong P.* Superparamagnetic gel as a novel material for electromagnetically induced hyperthermia // *J. Magn. Magn. Mat.* – 2001. – **225**. – P. 109–113.
15. *Shinkai M.* Functional magnetic particles for medical application // *J. Biosci. Bioeng.* – 2002. – **94**, No 6. – P. 606–610.

*Інститут біологічної хімії
ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України, Київ
Медичний інститут Сумського
державного університету*

Надійшло до редакції 01.10.2012

Е. І. Коротич, Ю. М. Самченко, З. Р. Ульберг,
член-корреспондент НАН України **Л. Ф. Суходуб**

Магнитные гидрогели на основе акриловых мономеров

Наноконтрополимеры на основе полимерных гидрогелей с инкорпорированными магнитными частицами — магнитные гидрогели или феррогели — имеют уникальные свойства, объединяющие свойства как наполнителя (магниточувствительность), так и матрицы (биосовместимость, возможность инкорпорировать широкий спектр лекарственных препаратов). При использовании гидрогелей на основании “разумных” полимеров могут быть созданы системы для локальной гипертермии и химиотерапии раковых опухолей. Исходя с практической ценности данных систем, рассмотрено влияние гидрофильно-гидрофобного баланса (со)полимерной матрицы и условия синтеза (температура, концентрация катионов ферума) на образование частиц магнетита в поровом пространстве полимерных матриц на основе акриловых мономеров (N-изопропилакриламид, акриламид), а также исследованы их физико-химические свойства.

O. I. Korotych, Yu. M. Samchenko, Z. R. Ulberg,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **L. F. Sukhodub**

Magnetic hydrogels based on acrylic monomers

Nanocomposites based on polymeric hydrogels with incorporated magnetic particles — magnetic hydrogels or ferrogels — have a unique set of properties, by combining the properties of a filler (magnetosensitivity) and a matrix (biocompatibility, capability to incorporate a wide range of pharmaceuticals, etc.). Systems for local hyperthermia and chemotherapy of cancer can be created using hydrogels based on “smart” polymers. Based on the practical value of these systems, the influence of the hydrophilic-hydrophobic balance of (co)polymeric matrices and the conditions of synthesis (temperature and concentration of iron cations) on the formation of magnetite particles in the pore space of a polymeric matrix based on acrylic monomers (N-isopropylacrylamide and acrylamide) is examined. Physico-chemical properties are investigated as well.