

САМЧЕНКО Ю.М., КЕРНОСЕНКО Л.О., ГОНЧАРУК О.В., ПОЛТОРАЦЬКА Т.П.,  
ПАСМУРЦЕВА Н.О., СТЕРНИК Д.<sup>1</sup>, КОСОРУКОВ П.О., КРИКЛЯ С.О.

### ТЕРМОЧУТЛИВІ ТА рН-ЧУТЛИВІ ГІДРОГЕЛЕВІ НАНОКОМПОЗИТИ З МАГНІТНИМ ЛАПОНІТОМ

Синтезовано термочутливі та рН-чутливі наноккомпозити на основі магнітокерованого лапоніту. Показано, що отримані фізично зшиті гідрогелі на основі N-ізопропілакриламідю характеризуються фазовим переходом від набухлого до сколапсованого стану при нагріванні вище 32°C та зростанням інтенсивності фазового переходу зі зменшенням частоти зшивання. В той же час, наноккомпозити на основі акрилової кислоти характеризуються чіткою рН-залежністю своїх властивостей. Синтезовані наноккомпозити на основі магнітного лапоніту та акрилових мономерів охарактеризовано з використанням скануючої електронної мікроскопії, інфрачервоної та лазерної кореляційної спектроскопії, рентгенофазового аналізу. Зроблено висновок про перспективність застосування синтезованих гідрогелів у якості магнітокерованої платформи для адресної доставки та вивільнення лікарських засобів.

**Ключові слова:** лапоніт магнітний, наноккомпозит гідрогелевий, термочутливі гідрогелі, рН-чутливі гідрогелі, транспорт ліків.

Синтезированы термочувствительные и рН-чувствительные наноккомпозиты на основе магнитоуправляемого лапонита. Показано, что полученные физически сшитые гидрогели на основе N-изопропилакриламида характеризуются фазовым переходом от набухшего до сколлапсированного состояния при нагревании выше 32°C и ростом интенсивности фазового перехода с уменьшением частоты сшивания. В то же время, наноккомпозиты на основе акриловой кислоты характеризуются четкой рН-зависимостью своих свойств. Синтезированные наноккомпозиты на основе магнитного лапонита и акриловых мономеров охарактеризованы с использованием сканирующей электронной микроскопии, инфракрасной и лазерной корреляционной спектроскопии, рентгенофазового анализа. Сделан вывод о перспективности применения синтезированных гидрогелей в качестве магнитоуправляемой платформы для адресной доставки и высвобождения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** лапонит магнитный, наноккомпозит гідрогелевий, термочувствительные гидрогели, рН-чувствительные гидрогели, транспорт лекарств.

The thermosensitive and pH-sensitive nanocomposites based on magnetically controlled laponite are synthesized. It is shown that the physical crosslinking hydrogels based on N-isopropylacrylamide have been exhibit a phase transition between the swollen and collapsed states above 32°C and an increase in the phase transition intensity with a decrease in crosslinking frequency. At the same time, nanocomposites based on acrylic acid are characterized by a clear pH-dependence of their properties. Synthetic nanocomposites based on magnetic laponite and acrylic monomers have been researched by scanning electron microscopy, Fourier-transform infrared spectroscopy, laser correlation spectroscopy and X-ray diffraction analysis. It was concluded that the application of synthesized hydrogels as magnetic-driven platform for targeted delivery and drug release is promising.

**Key words:** magnetically controlled laponite, hydrogel nanocomposite, thermosensitive hydrogels, pH-sensitive hydrogels, transport of drugs.

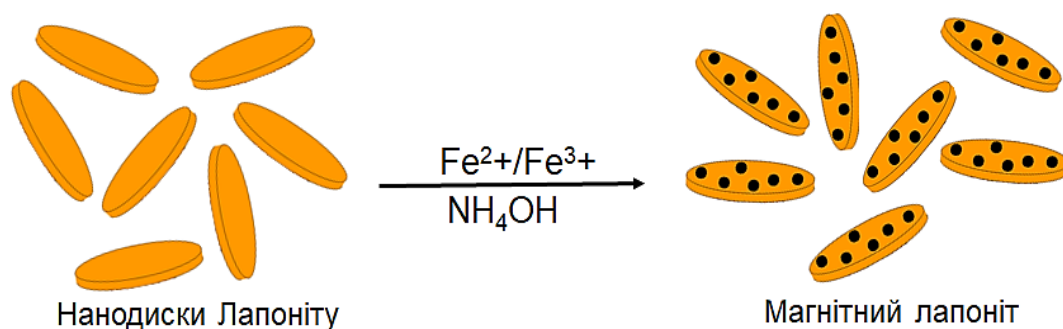
Матеріали, які здатні різко й прогнозованим чином змінювати свої фізико-хімічні параметри під впливом незначних змін у навколишньому середовищі, становлять інтерес в якості матриць для контрольованого вивільнення біологічно активних речовин, насамперед, лікарських засобів [1]. З цією метою створюються нанорозмірні системи транспорту ліків на основі ліпосом, міцел, вуглецевих нанотрубок, наночастинок металів та їх оксидів, дендримерів тощо [2,3]. Однак область застосування вказаних нанорозмірних носіїв обмежена внаслідок низької стабільності та обмеженого часу циркуляції кровоносним руслом, тому останнім часом перевага надається так званим наногелям – нанорозмірним гідрогелевим частинкам, що поєднують властивості гідрогелів та наноматеріалів [4]. Подібно до гідрогелів вони відзначаються підвищеною гідрофільністю, мають покращені механічні та дифузійні властивості, які прогнозованим чином регулюються шляхом варіювання мономерного складу та частоти зшивання. Завдяки нанорозмірності забезпечується висока питома поверхня, необхідна для біокон'югації, підвищений період циркуляції у крові та можливість пасивного чи активного таргетування до уражених раком клітин [5]. Таке поєднання властивостей, а також присутність у наногелях просторової сітки для іммобілізації біомолекул робить їх ідеальними для застосування у наномедицині. Особливу увагу дослідників привертають так звані «розумні» наногелі [6], завдяки їх здатності реагувати на різноманітні медично значимі чинники (такі як водневий показник (рН) [7], температура [8], іонна сила тощо) зміною їх об'єму, показника заломлення, гідрофільно-гідрофобного балансу [9].

В останні роки досліджуються термочутливі гідрогелі на основі N-ізопропілакриламід (НІПАА), які за кімнатної температури перебувають у розгорнутій гідратованій конформації, а при нагріванні переходять у компактний дегідратований стан [8]. Фазовий перехід між набряклим і сколапсованим станом при підвищенні температури зумовлений посиленням гідрофобних взаємодій між ізопропіловими групами і руйнуванням водневих зв'язків з молекулами води [9]. Зона фазового переходу таких гідрогелів становить близько 32°C, що наближається до температури людського тіла і може зсуватися до вищих або нижчих температур шляхом співполімеризації з гідрофільними або гідрофобними мономерами [10], що дає змогу використовувати дані матеріали для створення терморегульованої системи доставки лікарських препаратів. рН-чутливі гідрогелі містять у своєму складі переважно карбоксильні чи амінні функціональні групи, які сприяють зв'язуванню лікарського препарату з полімерною матрицею за рахунок вибіркової сорбції основних чи кислотних лікарських препаратів відповідно [11]. Швидкість вивільнення інкорпорованих в гідрогелеву матрицю ліків внаслідок гідролізу утворених іонних зв'язків визначається величиною рН оточуючого середовища, що істотно відрізняється для різних ділянок людського організму. Гідрогелі на основі акрилових мономерів отримують переважно шляхом хімічного зшивання з використанням органічного зшиваючого агента (наприклад, N,N'-метилен-біс-акриламід (МБА)) [11]. Таким гідрогелям притаманні як чіткий фазовий перехід за температури вище ніж 32°C та простота їх отримання, так і деякі істотні недоліки, що обмежують їх застосування, зокрема, втрата прозорості при зміні ступеня зшивання, низька механічна міцність та еластичність [12]. Крім того, у них переважно низький рівноважний водовміст та повільна швидкість відгуку на зміни в оточуючому їх середовищі, зокрема, швидкість переходу у сколапсований стан [13]. Цих недоліків можна уникнути за допомогою методу синтезу [14], що полягає у фізичному зшиванні кополімеру з використанням наночасток лапоніту – синтетичної глини (аналог природного гекториту). В останні роки завдяки унікальній і однорідній тривимірній структурі лапонітних нанокомпозитних гідрогелів, зумовленій сильним негативним зарядом лапонітних дисків та слабким позитивним зарядом ребра [15], вони широко досліджувалися стосовно їх покращених механічних властивостей [16], біологічних застосувань [17], реагування на стимули [18] тощо. Було синтезовано та досліджено нанокомпозити на основі лапоніту та різноманітних акрилових мономерів, зокрема акриламід [19], акрилової кислоти [20], НІПАА [21], диметилакриламід [22] тощо.

Ефективність вивільнення ліків та адресність їх доставки можна істотно покращити за рахунок надання носіям лікарських препаратів магнітних властивостей [23], оскільки хіміотерапевтичні засоби, приєднані до магнітокерованих нанокompatитів, можуть концентруватися в безпосередній близькості до органу-мішені шляхом накладання зовнішнього магнітного поля. В той же час шляхом накладання низькоінтенсивного перемінного магнітного поля можна досягти безконтактного нагрівання термочутливого гідрогелевого нанокompatиту з інкорпорованим магнітним лапонітом за рахунок його осциляції і, як наслідок, переходу до сколапсованого стану зі спонтанним вивільненням інкорпорованих лікарських засобів.

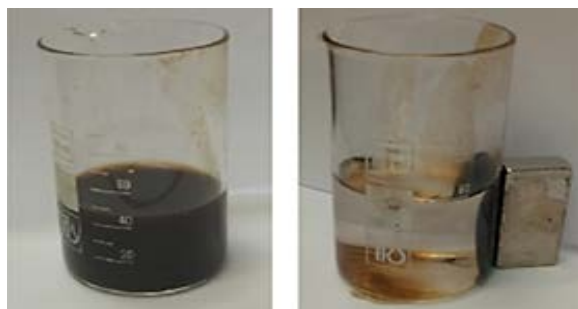
Дана робота присвячена синтезу та дослідженню фізико-хімічних властивостей нанодисперсій магнітокерованого лапоніту, а також створенню рН- та термочутливих нанокompatитів на його основі з покращеними механічними та дифузійними властивостями.

**Синтез магнітокерованого лапоніту (МЛАП)**, схематичне зображення якого показано на рис. 1, виконували наступним чином. 3 г лапоніту (Laponite RD, Rockwood Additive Limited, 99 %, питома поверхня 370 м<sup>2</sup>/г, густина 1000 кг/м<sup>3</sup>, хімічний склад: SiO<sub>2</sub> – 59,5%, MgO – 27,5%, Li<sub>2</sub>O – 0,8%, Na<sub>2</sub>O – 2,8%) перемішували у 200 см<sup>3</sup> дистильованої води на магнітній мішалці за кімнатної температури, а потім диспергували на ультразвуковій (УЗ) бані протягом 10 хв. Температуру розчину підвищували до 70°C, після чого до нього додавали розчин 2,43 г FeSO<sub>4</sub>•7H<sub>2</sub>O та 2,66 г FeCl<sub>3</sub> у 20 см<sup>3</sup> дистильованої води та перемішували суміш протягом 10 хв в атмосфері аргону. Після цього доводили значення рН розчину до 10 одиниць шляхом повільного додавання 25 %-ого розчину аміаку та перемішували розчин за температури 70°C ще протягом 2 годин. Чорний осад магнітного лапоніту, що випав, концентрували шляхом накладання постійного магнітного поля та промивали дистильованою водою до нейтрального значення рН.



**Рис. 1.** Схема синтезу магнітокерованого лапоніту.

Зовнішній вигляд синтезованої нанодисперсії магнітокерованого лапоніту та процес його очищення і концентрування за допомогою магнітного поля зображено на рис. 2.



**Рис. 2.** Зовнішній вигляд синтезованої нанодисперсії магнітокерованого лапоніту та процес його очищення і концентрування за допомогою магнітного поля.

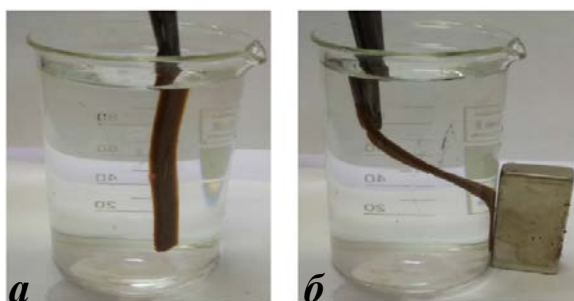
**Синтез термочутливих гідрогелів** на основі N-ізопропілакриламіді НІПАА (Sigma-Aldrich, 97 %), зшитих з використанням МЛАП, проводили наступним чином. 0,3 г МЛАП та наважку НІПАА диспергували на УЗ бані протягом 1 хв у 4 см<sup>3</sup> 4 %-ого водного розчину Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Додавали компоненти окисно-відновної ініціюючої системи – амонію персульфат (Sigma-Aldrich, 98 %) та тетраметилетилендіамін, (Merck, ≥ 99 %), продували аргоном протягом 3 хв та заливали у простір між двома скельцями, розділеними спейсерами, товщиною 0,7 мм. Наважку НІПАА варіювали таким чином, щоб його вміст складав від 8 % мас. до 23 % мас., а вміст МЛАП змінювали від 5 % мас. до 7 % мас.

**Синтез рН-чутливих гідрогелів.** Отримання рН-чутливих гідрогелів на основі акрилової кислоти (Sigma-Aldrich, 99 %) та лапоніту (ЛАП) здійснювали аналогічним чином.

Схематично процес утворення фізично-зшитих гідрогелевих нанокompatитів представлено на рис. 3, а зовнішній вигляд нанокompatиту на основі НІПАА та МЛАП, зокрема під впливом зовнішнього магнітного поля, представлено на рис. 4.



**Рис. 3.** Схема синтезу фізично-зшитого рН- та термочутливого гідрогелевого нанокompatиту на основі магнітокерowanego лапоніту.

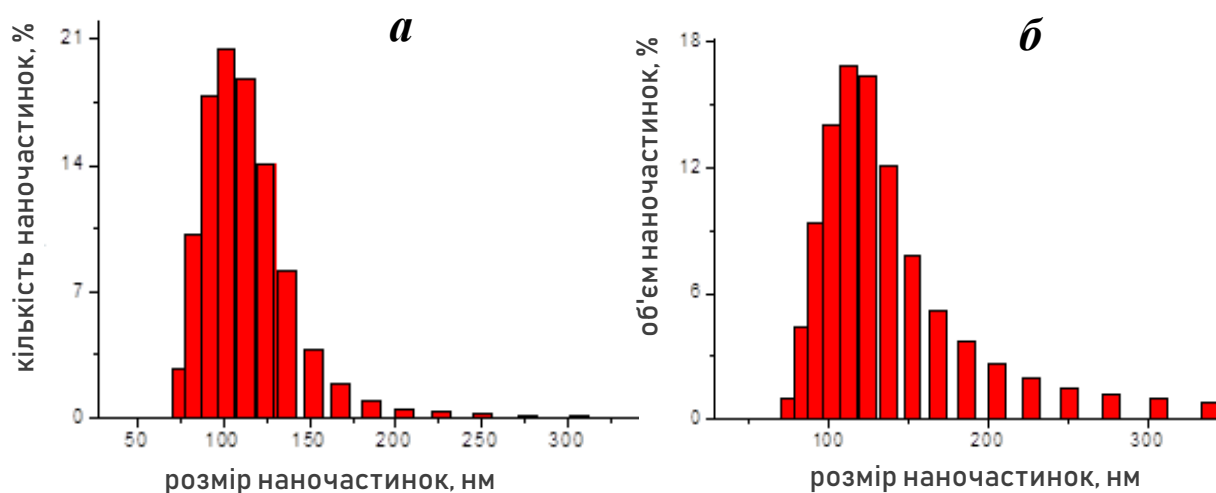


**Рис. 4.** Зовнішній вигляд нанокompatиту на основі НІПАА та МЛАП (а), він же під впливом зовнішнього магнітного поля (б).

### Лазерна кореляційна спектроскопія

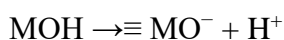
Дослідження розподілу часток за розміром і рН-залежності  $\zeta$ -потенціалу проводилося з використанням приладу Zetasizer 3000 (Malvern Instruments), робота якого базується на лазерній кореляційній спектроскопії ( $\lambda = 633$  нм,  $\theta = 90^\circ$ , програмне забезпечення версії 1.3). За цим методом розмір частинок визначається за коефіцієнтом дифузії, розрахованим виходячи з інтенсивності та частотних характеристик розсіяного світла, і під терміном «частинка» мається на увазі гідродинамічний діаметр наявних в досліджуваній системі як первинних частинок, так і їх агрегатів та агломератів. За допомогою автокореляційної функції проводиться перерахунок інтенсивності розсіяного світла на розподіл частинок за розміром (particle size distribution, PSD) по їх кількості (PSD<sub>N</sub>) та об'ємній частці (PSD<sub>V</sub>), що дозволяє отримати найбільш повну інформацію щодо структури досліджуваної суспензії.

Водні суспензії оксидів (0,3 % мас. для розподілу розмірів частинок і 0,03 % мас. для  $\zeta$ -потенціалу) отримували 10-кратним і 100-кратним розведенням початкової суспензії та ультразвукової обробки з використанням ультразвукового диспергатора Sonicator Misonix Inc. (потужність 500 Вт, частота 22 КГц) протягом 3 хв. Для електрокінетичних вимірювань значення рН регулювали додаванням 0,1 М розчинів HCl або NaOH та вимірювали рН-метром.

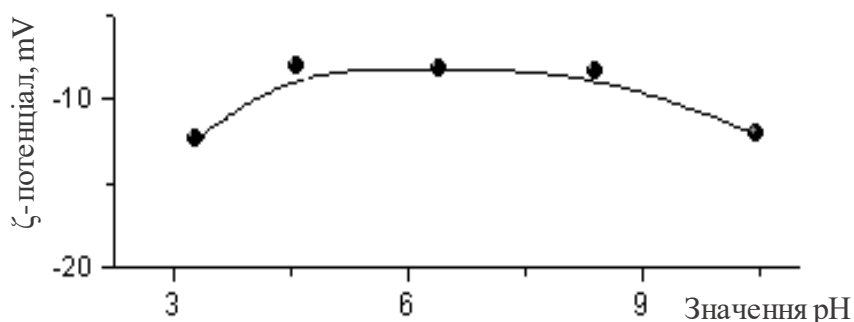


**Рис. 5.** Розподіл за розміром, кількістю (а) та об'ємом (б) наночастинок композитів на основі магнетиту та лапоніту.

Як можна бачити з рис. 5, гідродинамічний діаметр частинок композиту магнітного лапоніту має досить широкий розподіл за розміром з максимумом близько 100 нм, а  $\zeta$ -потенціал (рис. 6) має негативні значення в усьому досліджуваному діапазоні значень рН, що відповідає механізму дисоціації гідроксильних груп поверхні композиту:



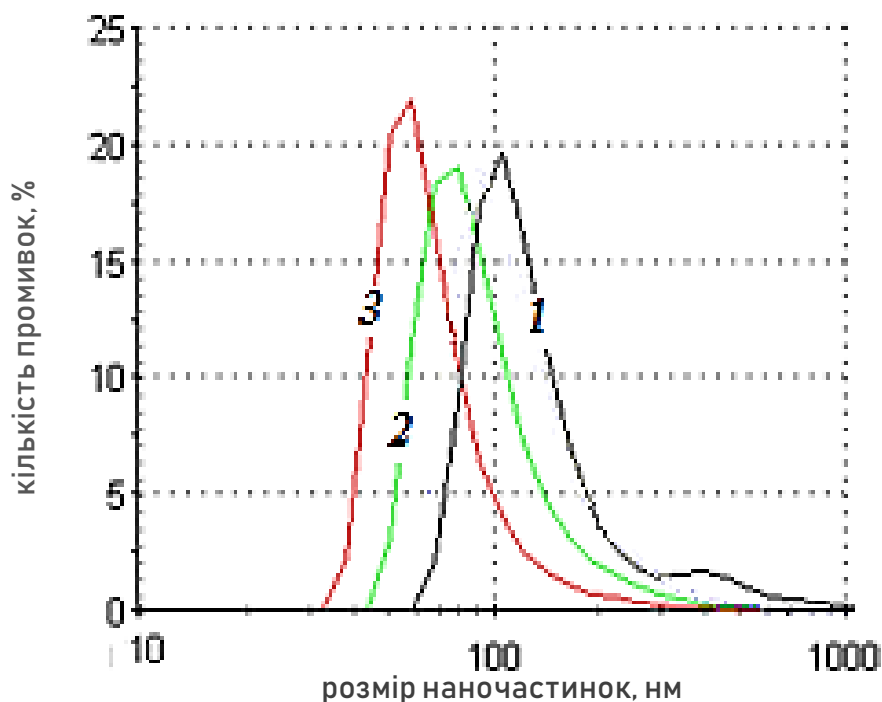
Слід зазначити, що  $\zeta$ -потенціал практично не змінюється у всьому досліджуваному діапазоні рН, причому його абсолютна величина відносно невелика і складає близько -10 мВ, що вказує на недостатню дію електростатичного фактору стабільності і можливу агрегацію частинок магнітного лапоніту у водній дисперсії.



**Рис. 6.** Залежність  $\zeta$ -потенціалу наносуспензії магнітного лапоніту від величини рН.

Оскільки синтезовані наночастинки магнітного лапоніту мають значний потенціал як матеріали для медичного призначення, зокрема, як магнітокеровані носії лікарських препаратів, після синтезу їх необхідно очищати від надлишку луку до фізіологічно прийняттого, близького до нейтрального значення рН. Очищення проводилося шляхом екстрагування водою при співвідношенні суспензії та промивної води 1:1.

Проведення перших трьох промивок призводило до встановлення значення рН на рівні 7,0-7,7 та до деякого (приблизно в 1,5 рази) зменшення середнього розміру наночастинок (рис. 7). Подальше промивання є недоцільним оскільки призводить до агрегації утворених наночастинок магнітного лапоніту.



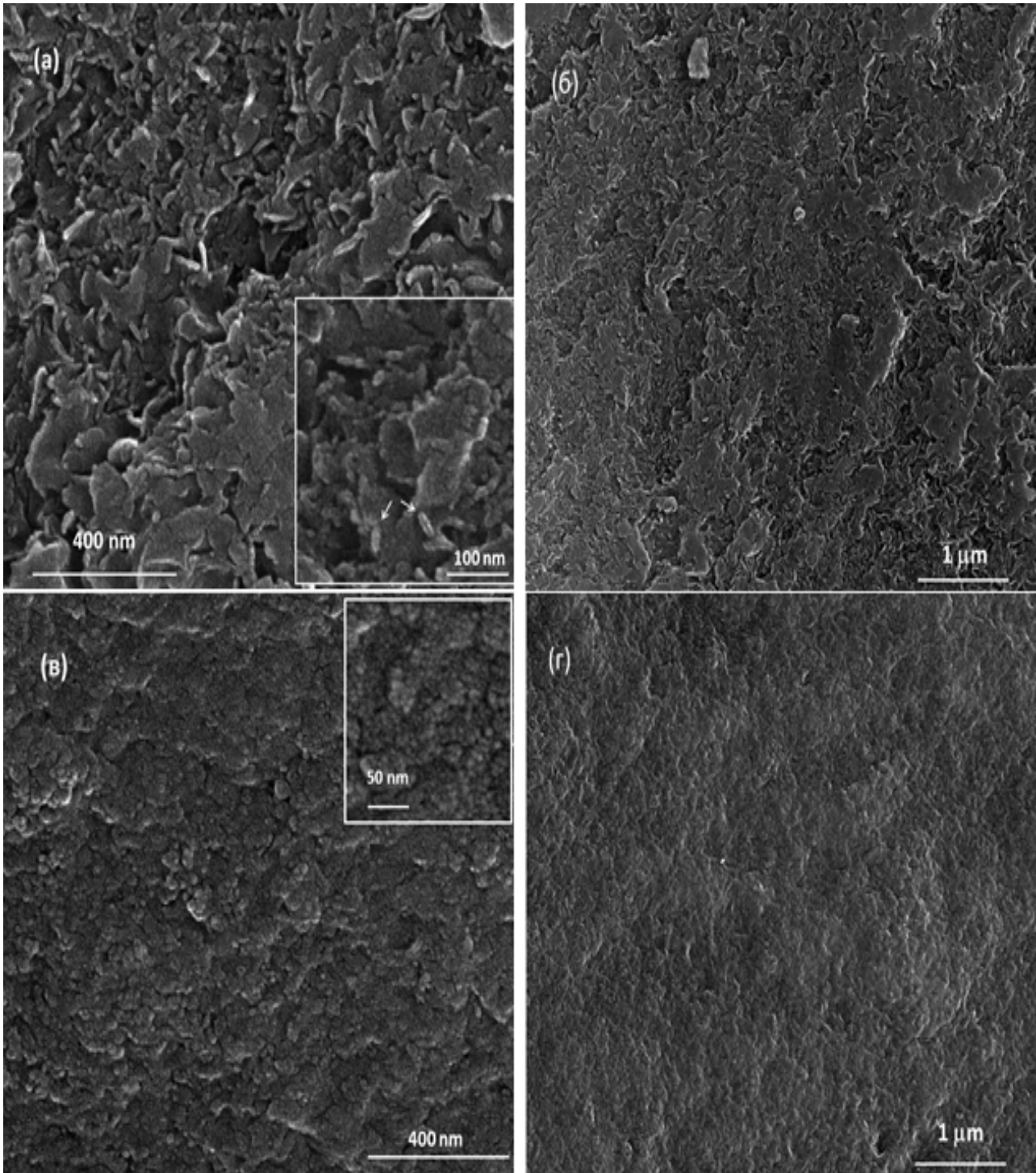
**Рис.7.** Розподіл за розміром наночастинок суспензії магнітного лапоніту в залежності від кількості промивок: без відмивання (1), після першого (2) та третього відмивання(3)

Як відомо, нанодиски (частинки) лапоніту складаються з октаедричного шару, який оточений двома силікатними тетраедричними шарами. Молекулярна формула лапоніту має наступний вигляд –  $\text{Na}^{+0.7}[(\text{Si}_8\text{Mg}_{5.5}\text{Li}_{0.4})\text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{-0.7}$ . У водному розчині частинки лапоніту, які заряджені негативно, здатні електростатично зв'язуватись у стеки з протионами натрію [24].

На зображеннях скануючої електронної мікроскопії (SEM) (рис. 8 а, б) помітна шарувата конфігурація вихідного лапоніту, елементарна первинна частинка якого має анізотропну структуру (довжиною близько 25 нм та товщиною стінки 1 нм) зі здатністю до утворення стекових агрегатів. Так, на рис. 8 а спостерігаються первинні частинки розміром від 20 нм до 30 нм, агрегація яких відбувається в двох напрямках, внаслідок чого (рис. 8 б) товщина шарів дещо збільшується.

В результаті інтеркалювання магнетита у кристалічну решітку вихідного лапоніту структура останнього значно відрізняється від такої композитного матеріалу. На SEM-зображенні композиту магнітного лапоніту (рис. 8 в, г) шаруваті агрегати, що характерні для вихідного лапоніту, не спостерігаються, проте наявні сферичні частинки розміром 5-10 нм, які можна віднести до сформованої структури магнетиту. Структура ж лапонітно-магнітного композиту досить однорідна, з вузьким розподілом частинок за розмірами. Оскільки при

використанні лапоніту як підложки формування структури магнетиту, включаючи нуклеацію та зростання кристалів, просторово обмежується відстанню між шарами вихідного лапоніту та певною мірою обумовлюється катіонно-обмінною ємністю лапоніту, то можна стверджувати, що такі умови забезпечують отримання саме нанорозмірних частинок магнетиту.



**Рис. 8.** Мікрофотографії скануючої електронної мікроскопії вихідного лапоніту (а, б) та композиту лапоніт/магнетит (в, г).

## Інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням

Структурний аналіз досліджуваних зразків проводився з використанням спектрометра IRAffinity-1S (Shimadzu, Японія) з приставкою порушеного повного внутрішнього відбивання Quest Single Reflection ATR Accessory P/N GS10800, яка дозволяє аналізувати зразки без спеціальної пробопідготовки у ближньому інфрачервоному діапазоні та діапазоні видимого спектра в інтервалі частот в області  $4000\text{--}500\text{ см}^{-1}$ , із роздільною здатністю  $2\text{ см}^{-1}$ . На інфрачервоних спектрах (ІЧ-спектр) вихідного лапоніту (рис. 9) спостерігаються характерні смуги поглинання, а саме: пік при  $3645\text{ см}^{-1}$  відповідає валентним коливанням поверхневих гідроксильних груп, широка смуга в області  $3000\text{--}3600\text{ см}^{-1}$  відповідає коливанням О-Н у фізично адсорбованій воді та в гідроксильних групах, що утворили зв'язки з молекулами води. Деформаційним коливанням адсорбованої води відповідає пік при  $1628\text{--}1636\text{ см}^{-1}$ . Ця смуга наявна також в спектрі гідрогелю, наповненого магнітним лапонітом. Інтенсивна смуга в області  $1000\text{ см}^{-1}$ , яку можна віднести до асиметричних коливань розтягнення зв'язку Si-O в шаруватих силкатах, спостерігається як в спектрі вихідного лапоніту, так і в спектрах композиту лапоніт/магнетит та гідрогелевого нанокompозиту. В спектрі гідрогелевого нанокompозиту спостерігається смуга при  $1559\text{ см}^{-1}$ , що відповідає деформаційним коливанням N-H зв'язку, смуга при  $1628\text{ см}^{-1}$ , що відповідає карбонільній групі, а також два типових піки при  $1372\text{ см}^{-1}$  та  $1391\text{ см}^{-1}$ , які відповідають C-H коливанням групи  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

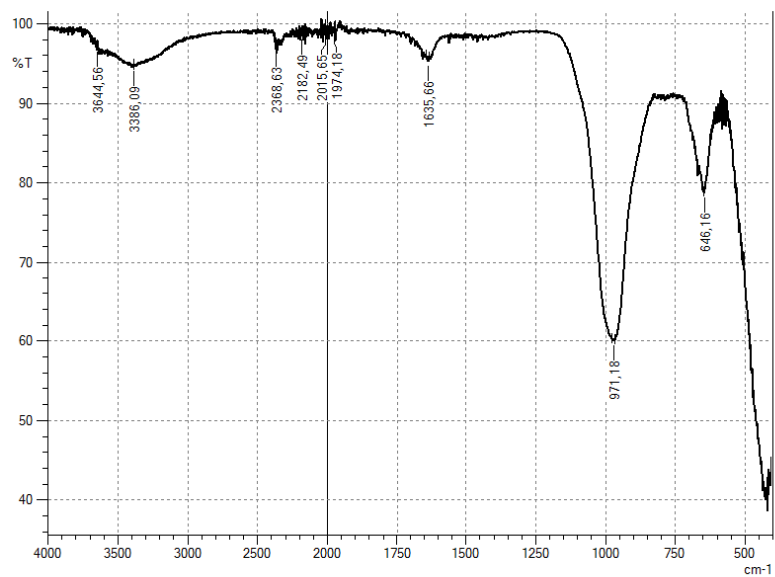
## Рентгенофазовий аналіз

Рентгенофазовий аналіз (РФА) лапоніту та його композиту з магнетитом проводився на рентгенівському дифрактометрі ДРОН-2 з двома щілинами Соллера із фільтрованим  $\text{Co K}\alpha$  - випромінюванням. Запис дифрактограм здійснювався в інтервалі кутів подвійного відбиття  $2 - 80^\circ 2\theta$  в покроковому режимі через  $0,05^\circ 2\theta$ , рахуючи в кожній вузловій точці протягом 3 сек. Точність міжплощинних відстаней – до  $0,01\text{Å}$ . Визначення положення дифракційних максимумів проводилося за допомогою графічної програми ORIGIN 7,5. Якісний фазовий аналіз здійснювався з використанням стандартних порошкових рентгенограм мінералів, зібраних в PDF-2 файлі Міжнародного центру дифракційних даних.

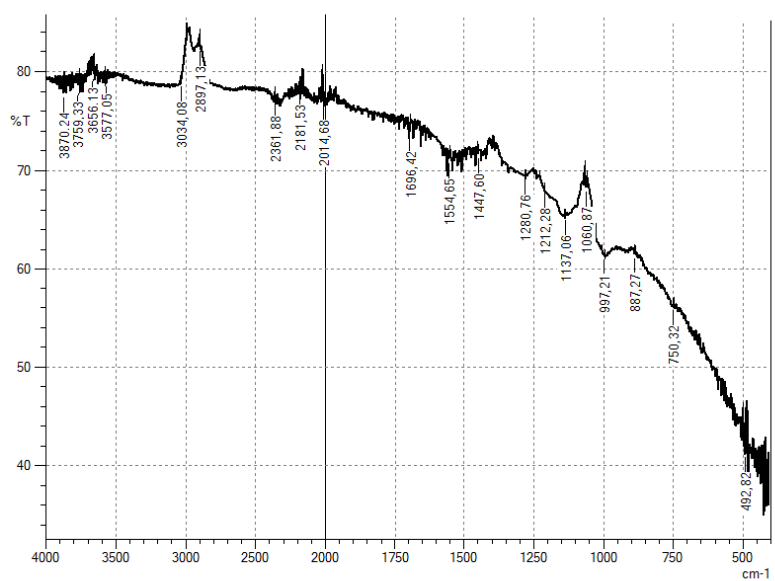
Порошкову рентгенограму лапоніту RD наведено на рис. 10 а. Внаслідок того, що досліджуваний матеріал складається з високодисперсних частинок, на рентгенограмі спостерігаються широкі дифракційні смуги з нечітко вираженими максимумами. Дифракційні смуги за  $1,316\text{ Å}$ ,  $0,614\text{ Å}$ ,  $0,322\text{ Å}$  утворюють послідовність, близьку до чисельних значень дифракційних рефлексів (1:2:4) і є базальними відбитками лапоніту – 001, 002, 004. Відношення чисельних значень дифракційних смуг  $0,457\text{ Å}$  і  $0,151\text{ Å}$  також близько до 3, такі відображення є дифракційними смугами з індексами Міллера (02,11 і 06,33) відповідно. Крім того спостерігається контрастна дифракційна смуга  $0,257\text{ Å}$  (13,20), характерна для глинистих мінералів. На рентгенограмі композиційного матеріалу (рис. 10 б) спостерігаються дифракційні смуги, які можна віднести до магнетиту ( $2,977$ ;  $2,529$ ;  $2,077$ ;  $1,696$ ;  $1,61$ ;  $1,475\text{ Å}$ ), а також дифракційні лінії, які відносяться до лапоніту RD ( $12,67$ ;  $4,57$ ;  $1,518$ ). Можна також припустити, що слабка інтенсивність дифракційних смуг як лапоніту, так і оксиду заліза обумовлена невеликими розмірами їх кристалітів.

Аналогічно ковалентному зшиванню з використанням МБА (N,N'-метилен-біс-акриламід) [23] зі збільшенням співвідношення між мономером та лапонітом (тобто зі зменшенням частоти зшивання) максимальний ступінь набухання гідрогелевого нанокompозиту, а також інтенсивність фазового переходу зростають.

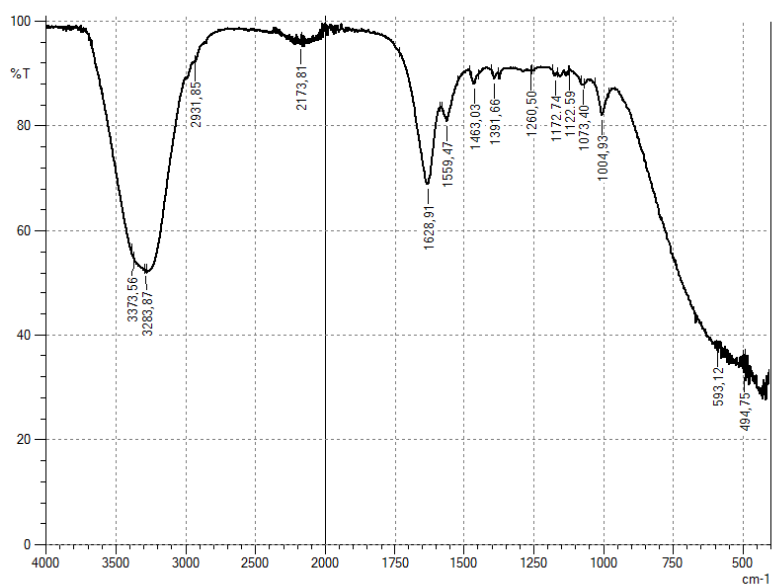




**a**

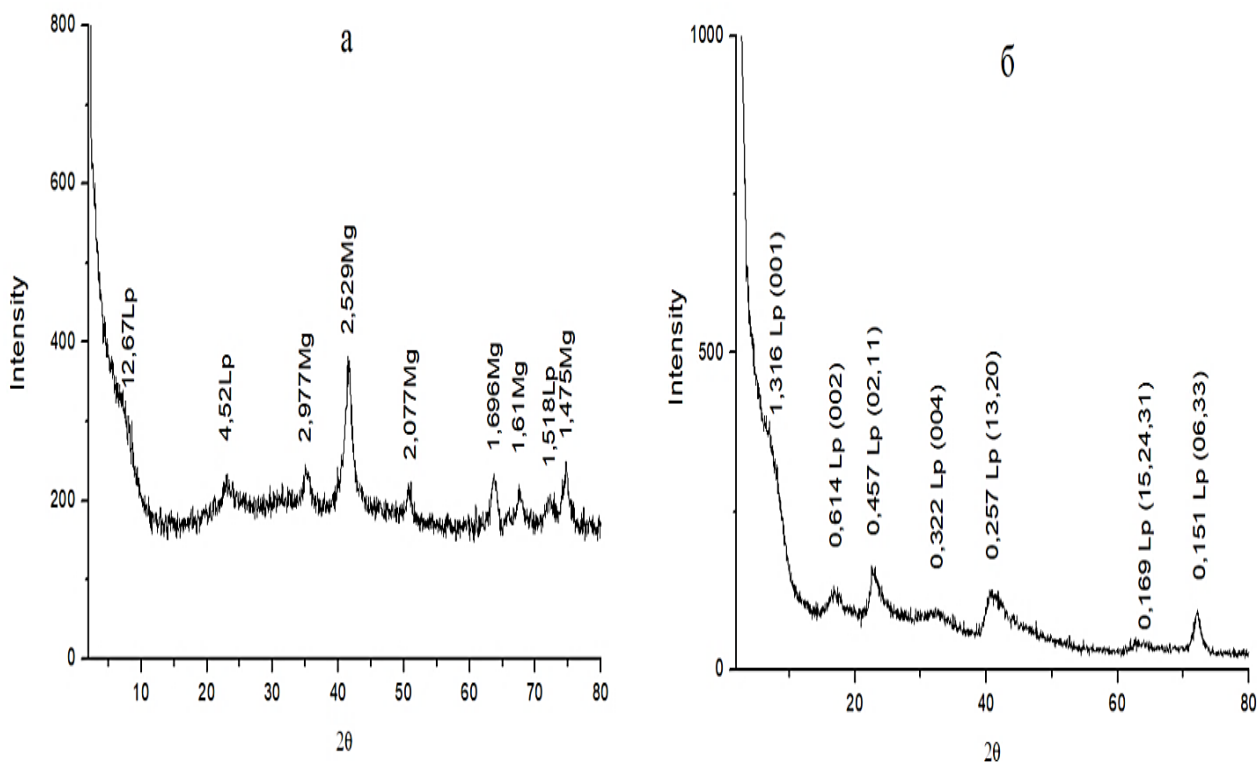


**б**



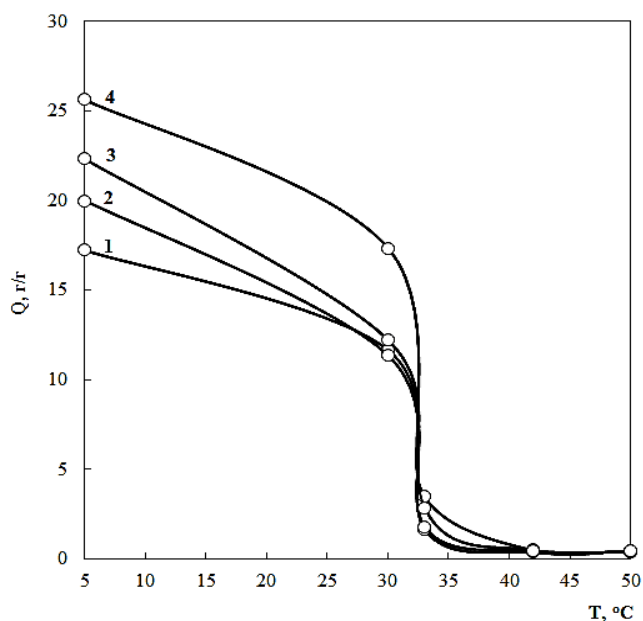
**в**

**Рис. 9.** Інфрачервоні спектри вихідного лапуніту (а), композиту лапуніт/магнетит (б) та гідрогелевого нанокompозиту (в) на основі НПАА та магнітного лапуніту ( $C_{\text{НПАА}} = 21,43\%$ ,  $C_{\text{лап}} = 7\%$ ).

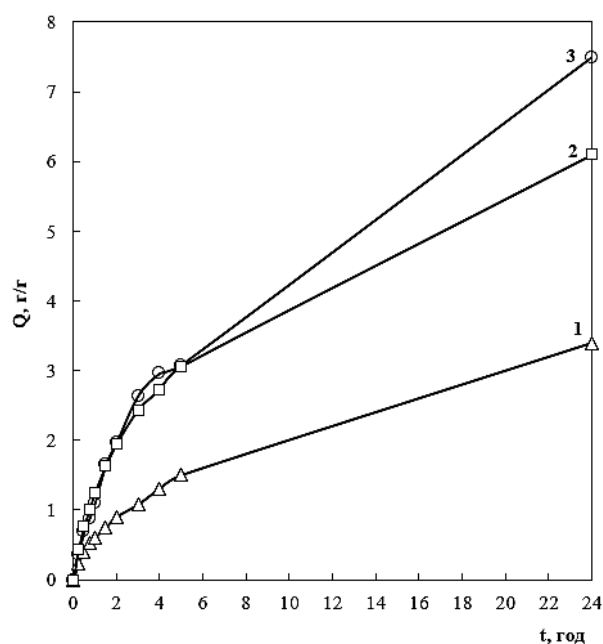


**Рис. 10.** Рентгенофазовий аналіз лапоніту RD (а) та його композиту з магнетитом (б). Прийняті позначення при віднесенні дифракційних смуг: Mg – магнетит, Lp – лапоніт.

Як видно з отриманих результатів (рис. 11), термочутливі гідрогелеві нанокompозити, так само як і хімічно зшиті гідрогелі на основі НІПАА, характеризуються чітким фазовим переходом з набухлого до сколапсованого стану при нагріванні до температури вище 32°C.



**Рис. 11.** Температурна залежність ступеня набухання гідрогелевих нанокompозитів на основі НІПАА та магнітного лапоніту (1 –  $C_{\text{НІПАА}} = 17,5\%$ ; 2 –  $C_{\text{НІПАА}} = 19,5\%$ ; 3 –  $C_{\text{НІПАА}} = 21,43\%$ ; 4 –  $C_{\text{НІПАА}} = 23,26\%$ ;  $C_{\text{лап}} = 7\%$ ).



**Рис. 12.** Кінетика набухання гідрогелевих наноконкомпозитів на основі акрилової кислоти та магнітного лапоніту при різних значеннях рН: 1 – 1,68; 2 – 6,86; 3 – 9,18.

В той же час наноконкомпозити на основі акрилової кислоти характеризуються чіткою рН-залежністю величини набухання, а отже і усіх пов'язаних з цією характеристикою властивостей. Так ступінь набухання наноконкомпозиту на основі акрилової кислоти стрімко зростає (рис. 12) по мірі переходу від кислого до лужного середовища в оточуючому гідрогелевий наноконкомпозит розчині. Це зумовлено переходом від структури, утримуваної у компактному стані завдяки водневим зв'язкам між неіонізованими карбоксильними групами, до розгорнутої конформації, утвореної внаслідок взаємного електростатичного відштовхування між іонізованими групами  $\text{COO}^-$ .

### Висновки

Таким чином, на основі лапоніту та акрилових мономерів було синтезовано та охарактеризовано сучасними фізико-хімічними методами аналізу термочутливі та рН-чутливі магнітокеровані наноконкомпозити з регульованими функціональними та покращеними механічними властивостями, які можуть стати перспективними матеріалами для розроблення нових форм адресної доставки та керованого вивільнення лікарських засобів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. **Langer R., Tirrell D.** Designing materials for biology and medicine. *Nature*, 2004. V. 428. P. 487. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02388>
2. **Van Vlerken L., Amiji M.** Multi-functional polymeric nanoparticles for tumour-targeted drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2006. V. 3. P. 205. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425247.3.2.205>
3. **Haley B., Frenkel E.** Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urol. Oncol.*, 2008. V. 26. P. 57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.03.015>
4. **Kruti S. Soni, Swapnil S.** Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation. *Journal of Controlled Release*, 2016. V. 240. P. 109-126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.11.009>

5. **Asadian-Birjand M., Sousa-Herves A., Steinhilber D., Cuggino J.C.** Functional Nanogels for Biomedical Applications. *Curr. Med. Chem.*, 2012. V. 19. P. 5029-5043. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867311209025029>
6. **Xianjing Zhout, Yuanyuan Zhou, Jingjing Niet, Zhichao Ji, Junting Xut, Xinghong Zhang, Binyang Du** Thermosensitive Ionic Microgels via Surfactant-Free Emulsion Copolymerization and in Situ Quaternization Cross-Linking. *Appl. Mater. Interfaces*, 2014. P. 4498 - 4513.
7. **Steinhilber D., Rossow T., Wedepohl S., Paulus F., Haag R.** Biocompatible functionalized polyglycerol microgels with cell penetrating properties. *Chem., Int. Ed.*, 2013. V. 52. P.13538-13543. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201308005>
8. **Molina M., Giubudagian M. and Calder nM.** *Macromol. Chem. Phys.*, 2014. V. 215. P. 2414-2419. DOI: <https://doi.org/10.1002/macp.201400286>
9. **Zha L., Banikand B., Alexis F.** *Soft Matter*. Stimulus responsive nanogels for drug delivery. *Soft Matter.*, 2011. V. 7. P. 5908-5916. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0sm01307b>
10. **Shah N., Patel R.** Formulation and development of hydrogel for poly acrylamide-co-acrylic acid. *JPSBR*, 2014. V. 4. N 1. P. 114 -120.
11. **Spizzirri U.G., Altimari I., Puoci F.** Innovative antioxidant thermo-responsive hydrogels by radical grafting of catechin on inulin chain. *Polym J.*, 2011. V. 84. P. 517-523.
12. **Gao H., Wang N., Hu X.** Double Hydrogen-Bonding pH-Sensitive Hydrogels Retaining High-Strengths Over a Wide pH Range. *Macromolecular rapid communications*, 2013. V. 34. N 1. P. 63-68. DOI: <https://doi.org/10.1002/marc.201200548>
13. **Самченко Ю.М., Долинський Г.А., Пасмурицева Н.О., Полторацька Т.П., Ульберг З.Р., Гамалія М.Ф.** Гідрогелеві нанокompозити для термоініційованого вивільнення фотосенсибілізаторів. *Наукові записки НаУКМА. Хімічні науки і технології*, 2015. Т. 170. С. 34–39.
14. **Haraguchi K., Takehisa T., Fan S.** Effects of clay content on the properties of nanocomposite hydrogels composed of poly(N-isopropylacrylamide) and clay. *Macromolecules*, 2002. V. 35. P. 10162 - 10171. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma021301r>
15. **Liu Y., Zhu M.F., Liu X.L., Zhang W., Sun B., Chen Y.M., Adler H.P.** High clay content nanocomposite hydrogels with surprising mechanical strength and interesting deswelling kinetics. *Polymer*, 2006. V. 47. P. 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.11.030>
16. **Xiong L.J., Hu X.B., Liu X.X., Tong Z.** Network chain density and relaxation of in situ synthesized polyacrylamide/hectorite clay nanocomposite hydrogels with ultra-high sensibility. *Polymer*, 2008. V. 49. P. 5064-5071. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.09.021>
17. **Kokabi M., Sirousazar M., Hassan Z.M.** PVA–clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. *Eur. Polym. J.*, 2007. V. 43. P. 773-781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2006.11.030>
18. **Wang Y., Chen D.J.** Preparation and characterization of a novel stimuli-responsive nanocomposite hydrogel with improved mechanical properties. *J. Colloid Interface Sci.*, 2012. V. 372. P. 245-251. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.01.041>
19. **Okay O., Oppermann W.** Polyacrylamide–clay nanocomposite hydrogels: rheological and light scattering characterization. *Macromolecules*, 2007. V. 40. P. 3378-3387. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma062929v>
20. **Huili Li, Renbao Gu, Shimei Xu** Surfactant-assisted synthesis of a transparent ionic nanocomposite hydrogel. *Applied Clay Science*, 2014. V. 101. P. 335-338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2014.08.024>
21. **Shibayama M., Suda J., Karino T., Okabe S., Takehisa T., Haraguchi K.** Structure and dynamics of poly(N-isopropylacrylamide) – clay nanocomposite gels. *Macromolecules*, 2004. V. 37. P. 9606-9612. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma048464v>
22. **Haraguchi K., Farnworth R., Ohbayashi A., Takehisa T.** Compositional effects on mechanical properties of nanocomposite hydrogels composed of poly(N,N-dimethylacrylamide) and clay. *Macromolecules*, 2003. V. 36. P. 5732-5741. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma034366i>

23. **Korotych O., Samchenko Yu., Boldeskul I., Ulberg Z., Zholobak N., Sukhodub L.** N-isopropylacrylamide-based fine dispersed thermosensitive ferrogels obtained via in-situ technique. *Materials Science and Engineering*, 2013. V. 33. P. 892–900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.11.017>

24. **Manilo M., Lebovka N., Barany S.** Electrokinetic study of impact of laponite platelets on stabilization of carbon nanotubes in aqueous suspensions. *Materials Science and Engineering*, 2015. V. 40. P. 96–104.

## REFERENCES

1. **Langer R., Tirrell D.** Designing materials for biology and medicine. *Nature*, 2004. V. 428. P. 487. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02388>

2. **Van Vlerken L., Amiji M.** Multi-functional polymeric nanoparticles for tumour-targeted drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2006. V. 3. P. 205. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425247.3.2.205>

3. **Haley B., Frenkel E.** Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urol. Oncol.*, 2008. V. 26. P. 57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.03.015>

4. **Kruti S. Soni, Swapnil S.** Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation. *Journal of Controlled Release*, 2016. V. 240. P. 109-126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.11.009>

5. **Asadian-Birjand M., Sousa-Herves A., Steinhilber D., Cuggino J.C. and Calderon M.** Functional Nanogels for Biomedical Applications. *Curr. Med. Chem.*, 2012. V. 19. P. 5029-5043. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867311209025029>

6. **Xianjing Zhout, Yuanyuan Zhou, Jingjing Niet, Zhichao Ji, Junting Xut, Xinghong Zhang, Binyang Du** Thermosensitive Ionic Microgels via Surfactant-Free Emulsion Copolymerization in Situ Quaternization Cross-Linking. *Appl. Mater. Interfaces*, 2014. P. 4498-4513.

7. **Steinhilber D., Rossow T., Wedepohl S., Paulus F., Haag R.** Biocompatible functionalized polyglycerol microgels with cell penetrating properties. *Chem., Int. Ed.*, 2013. V. 52. P. 13538-13543. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201308005>

8. **Molina M., Giubudagian M. and Calder nM.** *Macromol. Chem. Phys.*, 2014. V. 215. P. 2414-2419. DOI: <https://doi.org/10.1002/macp.201400286>

9. **Zha L., Banikand B., Alexis F.** *Soft Matter*. Stimulus responsive nanogels for drug delivery. *Soft Matter.*, 2011. V.7. P. 5908–5916. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0sm01307b>

10. **Shah N., Patel R.** Formulation and development of hydrogel for poly acrylamide-co-acrylic acid. *JPSBR*, 2014. V. 4, N 1. P. 114-120.

11. **Spizzirri U.G., Altimari I., Puoci F.** Innovative antioxidant thermo-responsive hydrogels by radical grafting of catechin on inulin chain. *Polym J.*, 2011. V. 84. P. 517-523.

12. **Gao H., Wang N., Hu X.** Double Hydrogen-Bonding pH-Sensitive Hydrogels Retaining High-Strengths Over a Wide pH Range. *Macromolecular rapid communications*, 2013. V. 34. N 1. P. 63-68. DOI: <https://doi.org/10.1002/marc.201200548>

13. **Samchenko YU.M., Dolynskyy H.A., Pasmurtseva N.O., Poltoratska T.P., Ulberh Z.R., Hamaliya M.F.** Hidrohelevi nanokompozyty dlya termoinitsiyovanoho vyvilnennya fotosensybilizatoriv. *Naukovi zapysky NaUKMA. Khimichni nauky i tekhnolohiyi*, 2015. T. 170. P.34-39. [in Ukr.]

14. **Haraguchi K., Takehisa T., Fan S.** Effects of clay content on the properties of nanocomposite hydrogels composed of poly(N-isopropylacrylamide) and clay. *Macromolecules*, 2002. V. 35. P. 10162-10171. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma021301r>

15. **Liu Y., Zhu M.F., Liu X.L., Zhang W., Sun B., Chen Y.M., Adler H.P.** High clay content nanocomposite hydrogels with surprising mechanical strength and interesting deswelling kinetics. *Polymer*. 2006. Vol. 47. P. 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.11.030>

16. **Xiong L.J., Hu X.B., Liu X.X., Tong Z.** Network chain density and relaxation of in situ synthesized polyacrylamide/hectorite clay nanocomposite hydrogels with ultra-high tensibility. *Polymer*, 2008. V. 49. P. 5064-5071. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.09.021>
17. **Kokabi M., Sirousaza M., Hassan Z.M.** PVA–clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. *Eur. Polym. J.*, 2007. V. 43. P. 773-781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2006.11.030>
18. **Wang Y., Chen D.J.** Preparation and characterization of a novel stimuli-responsive nanocomposite hydrogel with improved mechanical properties. *J. Colloid Interface Sci.*, 2012. V.372. P. 245-251. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.01.041>
19. **Okay O., Oppermann W.** Polyacrylamide–clay nanocomposite hydrogels: rheological and light scattering characterization. *Macromolecules*, 2007. V. 40. P. 3378-3387. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma062929v>
20. **Huili Li, Renbao Gu, Shimei Xu** Surfactant-assisted synthesis of a transparent ionic nanocomposite hydrogel. *Applied Clay Science*, 2014. V. 101. P. 335-338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2014.08.024>
21. **Shibayama M., Sud J., Karino T., Okabe S., Takehisa T., Haraguchi K.** Structure and dynamics of poly(N-isopropylacrylamide) – clay nanocomposite gels. *Macromolecules*, 2004. V.37. P. 9606-9612. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma048464v>
22. **Haraguchi K., Farnworth R., Ohbayashi A., Takehisa T.** Compositional effects on mechanical properties of nanocomposite hydrogels composed of poly(N, N-dimethylacrylamide) and clay. *Macromolecules*, 2003. V. 36. P. 5732-5741. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma034366i>
23. **Korotykh O., Samchenko Yu., Boldeskul I., Ulberg Z., Zholobak N., Sukhodub L.** N-isopropylacrylamide-based fine dispersed thermosensitive ferrogels obtained via in-situ technique. *Materials Science and Engineering*, 2013. V. 33. P. 892-900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.11.017>
24. **Manilo M., Lebovka N., Barany S.** Electrokinetic study of impact of laponite platelets on stabilization of carbon nanotubes in aqueous suspensions. *Materials Science and Engineering*, 2015. V. 40. P. 96-104.

*Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України*

<sup>1</sup>*Кафедра фізичної хімії твердого тіла, хімічний факультет, Університет Марії Кюрі-Склодовської, Люблін, Польща*

*Надійшло до редакції 5 грудня 2018 р.*