

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

Магістерська робота

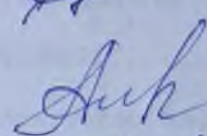
освітній ступінь - магістр

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ З КАРБОНВМІСНОЮ
ПОВЕРХНЕЮ ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

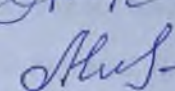
Виконав: студент 2-го року навчання,
Спеціальності 102-Хімія



Щеглов Олександр Дмитрович



Науковий керівник: Антонюк Н.Г.
кандидат хімічних наук, доцент

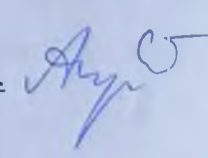


Рецензент

Гевічук Л.В.
(прізвище і підпис)

Магістерська робота захищена
з оцінкою « відмінно (94) »

Секретар ЕК: Мурланова Т.В.
« 16 » серпня 2021 р.



Київ – 2021

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

Магістерська робота

освітній ступінь - магістр

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ З КАРБОНВМІСНОЮ
ПОВЕРХНЕЮ ЩОДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Виконав: студент 2-го року навчання,
Спеціальності 102-Хімія

Щеглов Олександр Дмитрович

Науковий керівник: Антонюк Н.Г.
кандидат хімічних наук, доцент

Рецензент _____
(прізвище і підпис)

Магістерська робота захищена
з оцінкою « _____ »

Секретар ЕК: Мурланова Т.В.
« ____ » _____ 2021 р.

Київ – 2021

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1 НАНОСИСТЕМИ АДРЕСНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ	6
1.2. СИНТЕЗ НАНОЧАСТИНОК Fe_3O_4	7
1.2.1. Метод співосадження.....	9
1.3. ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК	9
1.3.1. Стабілізація наночастинок	10
1.3.2. Модифікування поверхні наночастинок	14
1.3.3. Модифікування полілактогліколевою кислотою	15
1.3.4. Модифікування ізопропілатом алюмінію	16
1.3.5. Модифікування γ -амінопропілсилоксаном	16
1.3.6. Модифікування тетраетоксисиланом	17
1.3.7. Карбонізація поверхні наночастинок	18
1.4. НАНОСИСТЕМИ ДОСТАВКИ ПРОТИРАКОВИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН.....	19
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	22
2.1. ОБЛАДНАННЯ ТА МАТЕРІАЛИ	22
2.2. МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ.....	23
2.2.1. Метод синтезу нанорозмірного магнетиту	23
2.2.2. Метод модифікування магнетиту оксидом алюмінію	24
2.2.3. Метод карбонізації модифікованого магнетиту	25
2.2.4. Метод ІЧ-спектрофотометрії з перетворювачем Фур'є.	25
2.2.5. Метод рентгенофазового аналізу.	26
2.2.6. Метод температурно-програмованої десорбційної мас-спектрометрії.....	27
2.2.7. Метод трансмісійної електронної мікроскопії.	27
2.2.8. Метод низькотемпературної десорбції азоту.	28
2.2.9. Метод визначення кислотно-основного характеру поверхні.	28
2.2.10. Метод атомно-абсорбційної спектрофотометрії.	28

2.2.11. Методика дослідження залежності адсорбції цисплатину від рН. .	29
2.2.12. Методика дослідження кінетики адсорбції цисплатину.	29
2.2.13. Методика одержання і дослідження ізотерм адсорбції.....	30
2.2.14. Методика дослідження кінетики десорбції цисплатину.	30
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	31
3.1. Результати ІЧ-Фур'є-спектрофотометричного вивчення	31
3.2. Результати рентгенофазового дослідження.....	32
3.3. Результати дослідження складу карбонового покриття	34
3.4. Результати дослідження розмірів наночастинок	34
3.5. Результати дослідження пористості наноструктур	36
3.6. Результати дослідження кислотно-основних властивостей.....	36
3.7. Результати вивчення адсорбції цисплатину на поверхні $Fe_3O_4/Al_2O_3/C$	37
3.8. Результати вивчення десорбції цисплатину на поверхні $Fe_3O_4/Al_2O_3/C$	41
ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44

ВСТУП

Ідея адресної доставки ліків виникла внаслідок необхідності вирішення проблеми надлишкової токсичності та побічних ефектів деяких класів лікарських препаратів.

Від початку досліджень було запропоновано декілька концепцій наносистем для адресної доставки ліків, таких як нанокапсули, наноліпосоми та наночастинки з різними фізичними властивостями.

Однією з концепцій, що наразі активно досліджується, є магнітокеровані наночастинки. Магнітні властивості наночастинок магнетиту Fe_3O_4 можна використовувати для адресної доставки. Існує багато способів створення таких наносистем. В основі систем використовують магніточутливий нанорозмірний однодоменний Fe_3O_4 в суперпарамагнітному стані. Для надання стабільності наночастинок та запобігання агрегації проводять стабілізацію поверхні шляхом нанесення спеціальних стабілізаторів. Імобілізація лікарських речовин на поверхні може відбуватися за механізмами фізичної сорбції або хімічного зв'язування. Під час створення такої системи метою є досягнення оптимально міцного зв'язку лікарської речовини з поверхнею носія, що витримує усі умови транспортування, такі як рН і температура середовища. Одночасно лікарська речовина має легко десорбуватись у місці цільової доставки. Отже, для створення таких систем поверхню магніточутливих носіїв модифікують для надання поверхні необхідної хімічної природи та фізичних характеристик.

Актуальністю роботи є створення та дослідження нового нанокompозиту на основі наночастинок магнетиту з розвиненою пористою структурою в якості наносистеми доставки ліків протиракової дії.

Об'єктом наукового дослідження є процес модифікації стабілізованих наночастинок магнетиту для отримання магніточутливих нанокompозитів з карбонвмісною поверхнею.

Предметом наукового дослідження є характеристики та властивості отриманих магніточутливих нанокompозитів з карбонвмісною поверхнею.

Мета роботи: синтезувати, модифікувати магніточутливі нанокompозити з карбонвмісною поверхнею та дослідити їх адсорбційні властивості щодо лікарських засобів, а саме цисплатину.

Відповідно до аналізу літературних джерел за обраною тематикою та мети роботи були сформовані такі завдання:

1. Синтезувати наночастинки магнетиту Fe_3O_4 ;
2. Провести стабілізацію поверхні наночастинок магнетиту Fe_3O_4 ;
3. Підібрати умови та модифікувати поверхню наночастинок магнетиту Fe_3O_4 карбонвмісними речовинами;
4. Дослідити склад отриманого магнетиту з карбонізованою поверхнею;
5. Визначити характеристики пористої структури магнетиту, стабілізованого магнетиту та магнетиту з карбонізованою поверхнею;
6. Дослідити адсорбційні властивості магнетиту з карбонізованою поверхнею по відношенню до цисплатину.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Наносистеми адресної доставки ліків

Наносистема адресної доставки ліків — це система, розміри якої знаходяться в нанодіапазоні, що використовується для реалізації концепції доставки ліків до цільових тканин або органів людського організму.

Наносистеми доставки ліків поділяють залежно від природи носія на органічні та неорганічні, залежно від агрегатного стану і морфологічних особливостей на ліпосоми, міцели, фулерени, дендримери, кластери, наносфери, та нанокристали [1-5].

До наносистем доставки ліків висуваються такі вимоги [6]:

- здатність до тривалої циркуляції у крові;
- до акумуляції в цільових клітинах;
- ефективного перенесення молекул ліків до клітини;
- сумісність з пептидами, нуклеїновими кислотами та стабільність у крові;
- здатність впливати на вивільнення ліків;
- здатність нести маркер, за допомогою якого можна відстежувати накопичення ліків в цільових клітинах.

Для використання у медико-біологічних цілях нанорозмірного магнітокерованого магнетиту модифікованою поверхнею існують не менш жорсткі та конкретні вимоги [7]:

- максимальна біосумісність та мінімальна або навіть відсутня токсичність наночастинок;
- середній розмір наночастинок має бути не більше 60 нм для запобігання закупорки капілярами під час реалізації транспортної функції системи;

- під час створення системи магнітний момент наносистеми має бути достатнім забезпечення магнітокерованості;
- наночастинки мають легко розкладатись для можливості їхнього виведення з організму;
- наноматеріал має утворювати досить міцний зв'язок з лікарською речовиною, що витримає транспортування організмом.

1.2. Синтез наночастинок Fe_3O_4

Загалом створення нанорозмірних частинок можливо здійснити двома способами. Це – або формування шляхом збирання агрегатів з окремих атомів, або ж шляхом подрібнення частинок речовини, реалізуючи перехід від макро- та мікророзмірності в нанорозмірний діапазон від 1 до 100 нм.

Кожен зі способів має свої технологічні особливості та закономірності. У першому випадку формування наноструктури відбувається в два етапи: утворення зародків та їхнє зростання. Таким чином, врешті утворюються наночастини цільової речовини. Технологічно цей спосіб реалізують шляхом класичного синтезу згідно з хімічними реакціями, запобігаючи злипанню новоутворених наночастинок.

У другому випадку тверде тіло хімічної речовини подрібнюють до необхідного розміру частинок. Цей спосіб є суто фізичним і реалізується механічно. Наприклад, метод механічного легування (подрібнення внаслідок механічного стиснення) або метод високоенергійного подрібнення у планетарних кульових млинах. Ці методи можна використовувати для створення нанокомпозитних сумішей [8-10].

Наразі розроблено безліч методик синтезу наночастинок. З усіх розроблених методів кожен має свої переваги та недоліки. Для створення наносистем для доставки ліків та проведення досліджень можна обрати один з методів (табл. 1.1). Існує перелік фізичних властивостей, які можливо контролювати, використовуючи один з методів, такі як розподіл за розміром,

дисперсність, магнітні властивості, питома поверхня, адсорбційні та інші властивості.

Таблиця 1.1. Переваги та недоліки деяких методів синтезу наночастинок Fe_3O_4 [7,11-22]

Метод	Переваги методу	Недоліки методу
Співосадження (метод Елмора)	Простота реалізації в лабораторних умовах	Недостатній контроль розподілу за розмірами синтезованих наночастинок, низька кристалічність, висока схильність до агрегації
Термічної деструкції	Висока контрольованість розмірів і форми, високий вихід методу	Необхідність проведення синтезу за високої температури 280-320 °С, що збільшує енерговитрати для синтезу великих кількостей
Синтез в обмеженому середовищі (мікроемульсії або пори мембран)	Контроль розмірів частинок, висока однорідність за розміром	Низький вихід методу, великі витрати розчинників, висока тривалість синтезу
Кріохімічний	Контроль розмірів та форми частинок	Кристалічна решітка формується неповністю
Гідротермальний	Висока контрольованість розмірів та форми наночастинок	Висока тривалість синтезу, необхідність високої температури та високого тиску для синтезу

1.2.1. Метод співосадження

Найпростішим для виконання у лабораторних умовах та, відповідно, найпоширенішим у застосуванні є метод Елмора, що полягає у сумісному осажденні солей заліза, розчини яких містять Fe^{+2} і Fe^{+3} у співвідношенні 1:2 [23,24].

Саме тому метод називається методом співосадження. Наночастинки, синтезовані таким чином, найчастіше використовують для створення та дослідження нових зразків.

Було досліджено вплив умов синтезу на параметри синтезованих наночастинок, таких як розмір, однорідність розподілу за розмірами та їхня форма. Умови синтезу відрізняються концентрацією та природою солей, часом проведення синтезу, режимом та способом перемішування, температурою, іонною силою та рН середовища [25-29].

Синтез наночастинок проводять за умов мінімальної присутності кисню, оскільки навіть атмосферний кисень може окиснювати магнетит у інші форми оксидів заліза, що не мають необхідні магнітні властивості, що є цільовими.

Найдоступнішим способом реалізації цієї умови є проведення синтезу в атмосфері інертних газів, таких як азот, гелій чи аргон.

Також було доведено, що пропускання азоту не тільки захищає наночастинки магнетиту від окиснення, але й призводить до зменшення розмірів синтезованих наночастинок [30,31].

Методами ТЕМ та рентгеноструктурного аналізу було встановлено, що методом співосадження можна отримувати наночастинки з середнім розміром в межах від 8 до 11 нм [7].

1.3. Функціоналізація магнітних наночастинок

Наночастинки магнетиту, синтезовані будь-яким з описаних вище методів, для подальшого використання потребують проведення

функціоналізації їхньої поверхні. Здебільшого це пов'язано з проблемою нестабільності наночастинок в часі [32].

По-перше, наночастинки Fe_3O_4 мають високу схильність до агрегації, що призводить до збільшення середнього розміру наночастинок та невідповідності вимогам до застосування таких наночастинок в якості наносистем доставки ліків [32]. Більше того, таке явище є неконтрольованим та може впливати як на розміри, так і на розподіл за розміром.

По-друге, наночастинки магнетиту є недостатньо стійкими до окиснення навіть в умовах атмосферного кисню [32]. Окиснення магнетиту до маггеміту призводить до втрати магнітних властивостей, що так само може призвести до невідповідності таких наночастинок вимогам для застосування в якості наносистем доставки ліків.

По-третє, наночастинки магнетиту мають певну токсичність для людського організму та не мають достатніх властивостей для утворення ковалентного або адсорбційного зв'язку з більшістю відомих лікарських речовин.

Отже, вирішення проблеми нестабільності наночастинок магнетиту є дуже актуальним. В даному напрямку проводиться багато наукових досліджень, в тому числі у пошуках універсальної системи доставки, в основі якої наночастинки магнетиту з достатніми магнітними властивостями. Чи не єдиною перспективною концепцією вирішення цих проблем є розробка та дослідження методів функціоналізації поверхні наночастинок Fe_3O_4 .

1.3.1. Стабілізація наночастинок

Для того, щоб запобігти агрегації синтезованих наночастинок, необхідно зменшити їхню поверхневу енергію. Цього можна досягнути шляхом нанесення на поверхню певних речовин, що називаються стабілізаторами.

Звісно є й такі методи синтезу наночастинок, які не потребують подальшої стабілізації. Наприклад, мікроемульсійний синтез: утворюються

наночастинки з шаром ПАР на поверхні і необхідно лише відмити надлишок для утворення стабільних наночастинок у водному середовищі.

Стабілізатори створюють певні умови, що унеможливають взаємодію наночастинок магнетиту. Важливо зауважити, що стабілізатори наночастинок не мають впливати на магнітні властивості відповідно до вимог для використання у якості носіїв [33].

Таку стабілізацію поверхні теоретично можна здійснювати двома способами: електростатично або стерично (рис. 1.1).

У першому випадку поверхня магнетиту стабілізована таким чином, що поверхня насичена однойменно зарядженими іонами, що не дають частинкам агрегувати, оскільки під час електростатичної взаємодії шарів стабілізатора наночастинки відштовхуються одна від одної.

У другому випадку поверхня є стабільною щодо агрегації внаслідок неможливості контакту сусідніх наночастинок за рахунок стеричних взаємодій стабілізатора.

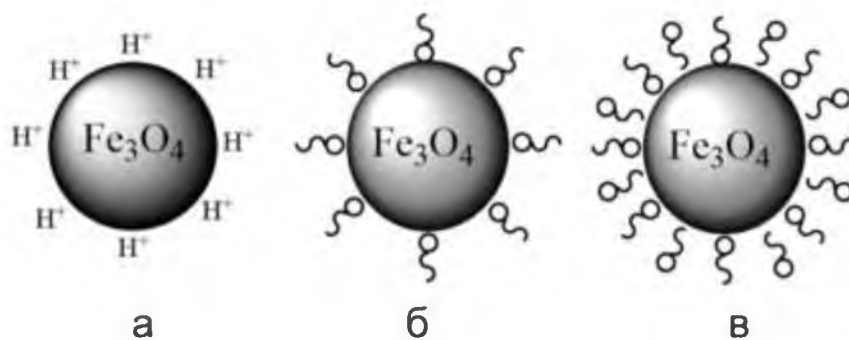


Рис. 1.1. Способи проведення стабілізації наночастинок магнетиту: електростатичний (а); одинарний стеричний шар (б) та подвійний стеричний шар (в) [33]

Однак, стабілізація магнетиту електростатичним способом має серйозні обмеження до застосування, оскільки є ефективною тільки за умов стабільності та незмінності рН середовища.

Наприклад, існує залежність концентрації протонів на поверхні наномagnetиту від рН середовища у випадку використання води в якості стабілізатора (рис. 1.2). Очевидно, що така система може існувати за високих або за низьких значень рН, а за умов значень рН, близьких до нейтрального, взагалі не має достатньої концентрації йонів для утворення електростатичних відштовхувань наночастинок. В умовах подальшого модифікування наночастинок ліками та для застосування такої системи в умовах людського організму такий метод стабілізації є вкрай обмеженим.

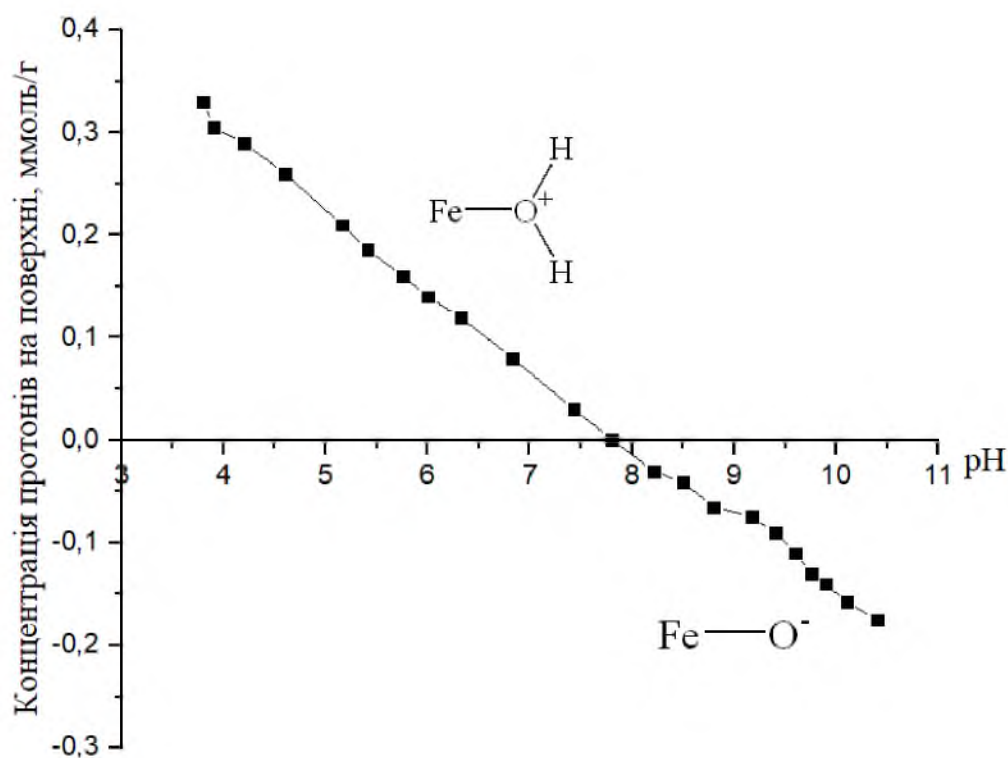


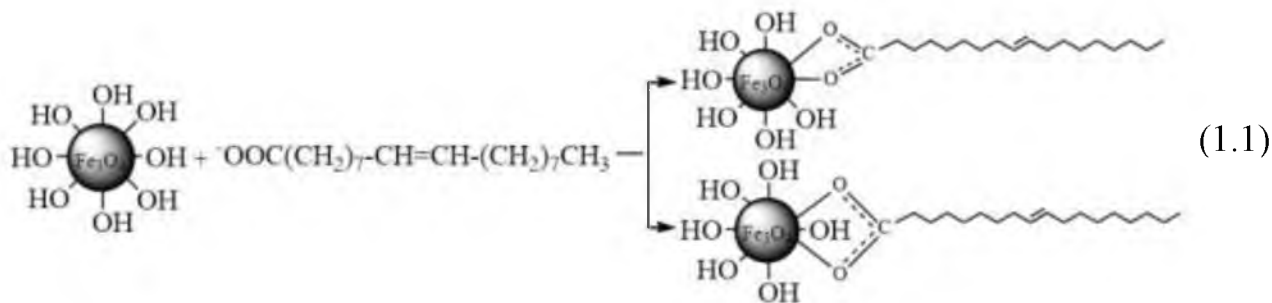
Рис. 1.2. Залежність концентрації протонів на поверхні наномagnetиту від рН середовища [34]

З іншого боку, стабілізатори стеричної природи мають ряд переваг, оскільки незначно або зовсім не втрачають свої властивості за умов різних рН. Зазвичай використовують різні поверхнево-активні речовини природного, напівсинтетичного та синтетичного походження, такі як декстрини, поліетиленгліколи, поліетиленіміни чи олеати. Теоретичного застосування набули також неполярні органічні розчинники, такі як бензен, н-гексан чи

декалін, а також деякі оксиди неорганічної природи, такі як SiO_2 чи TiO_2 [35]. Однак, необхідно зауважити, що неполярні органічні розчинники можна застосовувати лише на етапах подальшого модифікування деяких носіїв, оскільки їхнє застосування в умовах водного середовища людського організму є неможливим. Більше того, необхідно контролювати залишкові кількості таких розчинників після проведення усіх процедур створення наносистеми доставки ліків.

Найбільш вивченим та найбільш універсальним стабілізатором є олеат натрію. Він повністю задовольняє вимогам для створення наносистем доставки ліків та вимог використання нанокompatитів у медико-біологічних цілях, а також є найбільш доступною для застосування у лабораторних умовах поверхнево-активною речовиною [33].

Механізм стабілізації поверхні наночастинок магнетиту полягає у процесі хемосорбції йонів олеату з поверхневими гідроксильними групами магнетиту. Цей процес може бути проілюстровано такою схемою реакції [7]:



Оскільки явище адсорбції є рівноважним і в розчинах відбувається одночасно з явищем десорбції, необхідним є створення подвійного шару стабілізатора [36]. Шляхом створення надлишку стабілізатора проводять адсорбцію другого шару стабілізатора на першому. Утворення другого шару пояснюється виникненням міжмолекулярних взаємодій, тому для другого шару може бути використано як той самий стабілізатор, так і інший, залежно від мети експерименту.

Більше того, така стабілізація не є повністю стеричною, оскільки поверхнево-активні речовини так само дисоціюють у розчинах та між шарами утворюються додаткові електростатичні взаємодії.

Стандартною методичною процедурою створення наночастинок магнетиту, стабілізованих олеатом натрію є поступове додавання 7,5 г олеату натрію до 10 г магнетиту за умов постійного перемішування [37]. Таким чином утворюється система, що відповідає усім вимогам для подальшого використання.

Таким чином наночастинки магнетиту, стабілізовані подвійним шаром олеату натрію є досить стабільною до окиснення та агрегації, має частковий негативний заряд поверхні та повністю підходить для проведення подальших процедур створення системи доставки ліків.

Отже, у деяких випадках стабілізатори можна розглядати одночасно й як універсальні модифікатори поверхні магнетиту, оскільки вони можуть розглядатись як шар речовини, що сполучає магнітну фазу системи з речовиною, що є цільовою для доставки.

1.3.2. Модифікування поверхні наночастинок

Для проведення модифікування поверхні магнітних наночастинок існує декілька основних причин [11]:

- необхідність проведення стабільності наночастинок до окиснення та агрегації;
- надання наночастинкам достатніх властивостей для утворення зв'язків з лікарською речовиною для створення системи адресної доставки;
- підвищення біосумісності нанокомпозиту для полегшення виведення носія після доставки лікарської речовини.

Для закріплення на поверхні наномагнетиту речовин-модифікаторів використовують будь-які доступні типи хімічного зв'язку (ковалентний,

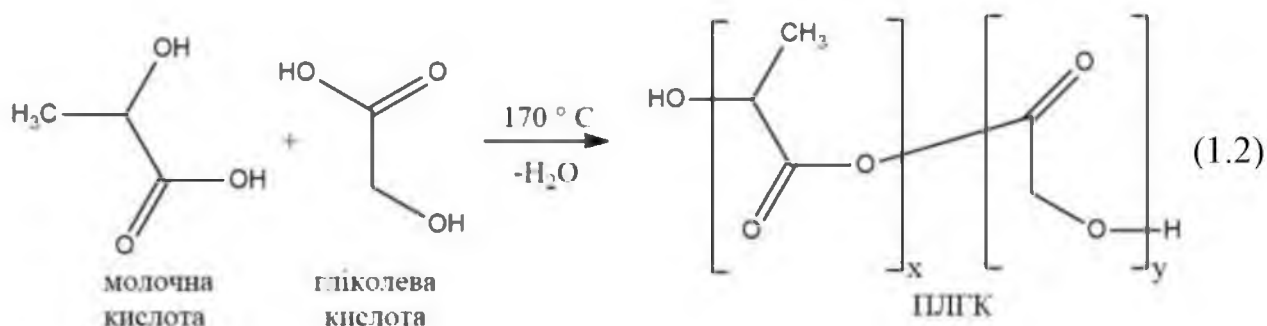
водневий, координаційний, міжмолекулярний) та сили фізичної адсорбції [38-40].

В якості модифікаторів використовують будь-які речовини, органічні чи не органічні, здатні утворювати міцний зв'язок з поверхнею магнетиту та мають функціональні групи, які надалі могли б утворювати зв'язки з лікарськими речовинами.

1.3.3. Модифікування полілактогліколевою кислотою

Полілактогліколева кислота – полімер високої біосумісності, який поширено застосовують у створенні нанокомпозитів та інших наноматеріалів біомедичного призначення.

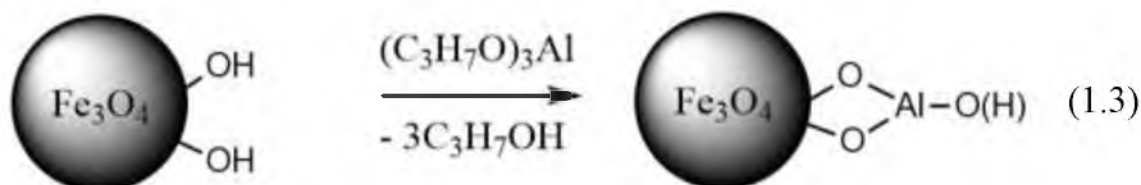
Полілактогліколева кислота утворює полімерний шар на поверхні магнетиту під час реакції поліконденсації, що відбувається за схемою [41]:



Дуже корисною для медичного застосування є можливість змінювати час біодеградації матеріалу, змінюючи вміст мономерів. Нанокомпозит, утворений полілактогліколевою кислотою на поверхні наночастинок магнетиту є перспективним у створенні системи нанодоставки доксорубіцину, лікарського засобу, що застосовують для хіміотерапії раку легень [42].

1.3.4. Модифікування ізопропілатом алюмінію

Іншим доступним модифікатором є ізопропілат алюмінію. Шар модифікатора неорганічної природи утворює дуже тонкий міцний шар алюмінію гідроксиду, що надає поверхні амфотерного характеру [43]:

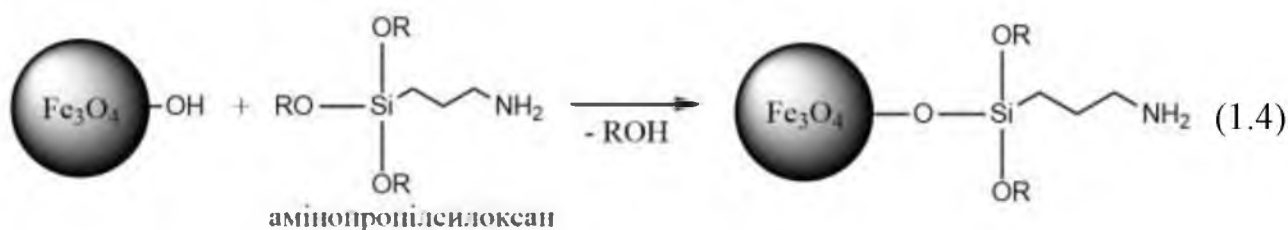


Модифіковані таким чином наночастинки здатні утворювати з лікарськими речовинами досить міцні зв'язки для використання композиту для адресної доставки ліків [7].

1.3.5. Модифікування γ -амінопропілсилоксаном

Іншим полімерним покриттям є варіант модифікування силіційвмісними сполуками. Тонкий шар силікагелів має дуже перспективні сорбційні властивості. Властивості силікагелів є докладно вивченими у нанодіапазоні, а також розроблено безліч технологій модифікування таких наночастинок різними функціональними групами.

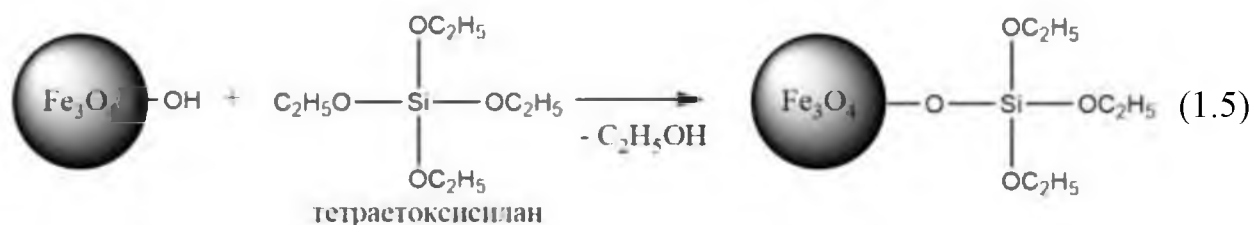
Наприклад, нанесення на поверхні магнетиту силікагелю з аміногрупами, модифікування проводять γ -амінопропілсилоксаном за схемою:



Утворена поверхні має властивості основного характеру. Структуру та наявність полімерної структури за рахунок силанольних зв'язків було підтверджено методом ІЧ-спектроскопії [7].

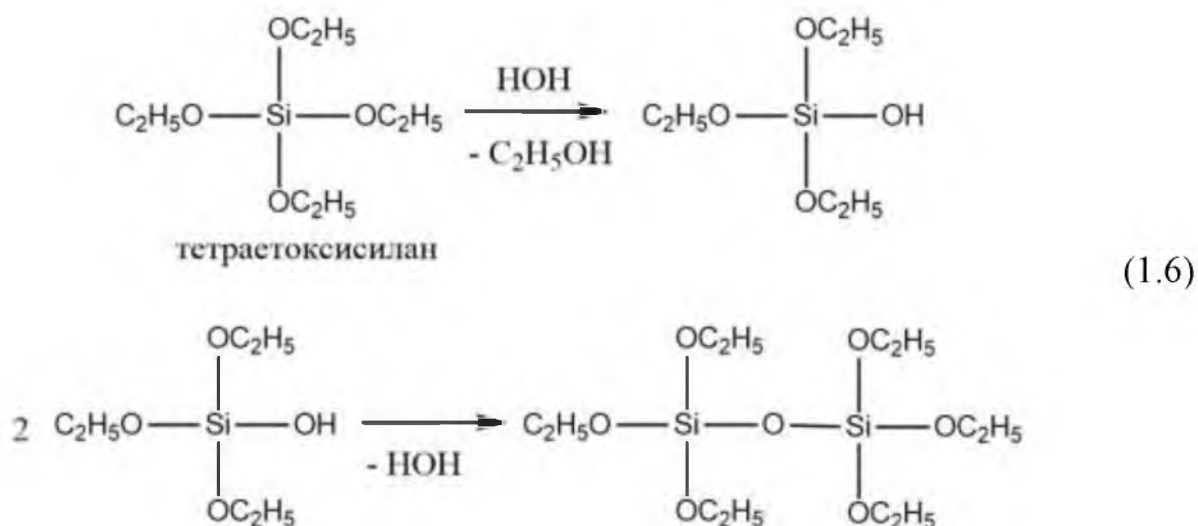
1.3.6. Модифікування тетраетоксисиланом

Силікагельне покриття іншого типу з високою адсорбційною ємністю можна створити шляхом проведення полімеризації тетраетоксисилану за схемою:



На відміну від амінопропілсилоксану, цей модифікатор має здатність до утворення як моношару, так і багат шарового покриття. У випадку утворення багат шарового покриття беруть участь також сили фізичної адсорбції, що зміцнюють і стабілізують покриття [40].

Це пов'язано з тим, що модифікатор має здатність взаємодії етоксигруп попереднього шару. Впливати на товщину шару сорбенту можна шляхом зміни умов синтезу, таких як рН середовища або температури:



Модифіковані таким чином наносистеми було використано для дослідження в якості доставки імуноглобулінів вірусної інактивації гепатитів типу В та С [44].

1.3.7. Карбонізація поверхні наночастинок

Не менш поширеною за силікагелі та вивченою відомою групою адсорбентів є активоване вугілля. Тож ідея створення магнітокерованих наночастинок з карбонвмісною поверхнею є актуальним завданням.

З огляду на властивості активованого вугілля, можна передбачити, що окрім стабілізації поверхні, такі нанокompозити мають значну біосумісність та біодеградабельність, значні адсорбційні властивості [45].

Було досліджено та доведено, що карбонова поверхня підвищує стабільність наночастинок магнетиту [46,47].

Теоретично існує два шляхи створення нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{C}$.

Перший спосіб можна реалізувати шляхом піролізу карбонвмісної речовини, розчином якої імпрегновано наноманетит. В якості карбонвмісної речовини можуть бути взяті розчини будь-яких речовин з різним вмістом карбону. Від вибору залежать властивості отриманого композиту. Наприклад, це можуть бути розчини сахаридів (глюкози, сахарози, декстрози та ін.). Могуть бути використані речовини, що активно використовуються у

промисловості, такі як манітол [48]. Більше того, цей метод можна застосовувати з використанням бавовни в якості карбонвмісної речовини [49]. В останньому випадку синтезовані зразки вивчали в якості нових матеріалів для літій-іонних батарей.

Важливо також зауважити, що наведений спосіб карбонізації можна застосовувати відносно наночастинок магнетиту, стабілізованого олеїною кислотою або карбомером 934, іншою речовиною, що має широке застосування у фармацевтичній промисловості. Після проведення піролізу було підтверджено, що збережено магнітні властивості, а адсорбційні властивості значно покращені. В результаті карбонізації питома поверхня зменшується відносно немодифікованого наноманетиту [50].

Другий спосіб полягає у насиченні активованого вугілля залізовмісними органічними речовинами. Для цього використовують різні марки активованого вугілля, такі як СКН, СКС і БАУ. Активоване вугілля просочують розчинами залізовмісних органічних сполук. Біло досліджено зразки з використанням таких солей, як ацетат заліза, ацетилацетонат заліза та оксалати дво- та тривалентного заліза. Далі зразки обробляли температурно, поступово збільшуючи температуру обробки з забезпеченням інертної атмосфери [20]. Таким чином дослідники розробили нову технологію отримання магнітного активованого вугілля.

1.4. Наносистеми доставки протиракових лікарських речовин

Наукові дослідження підтвердили ефективність концепції створення систем доставки ліків задля зменшення шкідливого впливу та побічних ефектів протиракових препаратів відносно їх традиційного застосування в межах хіміотерапії [51].

Ключовим фактором для використання систем доставки лікарських речовин, іммобілізованих на поверхні наночастинок, є підтвердження стабільності та вивчення ефективності таких систем за умов різних значень рН.

Гемцитабін – лікарський препарат, що є еталоном у випадку протиракових препаратів. Його використовують у хіміотерапії різних видів раку вже більше 20 років. Але ефективність гемцитабіну є недостатньою, оскільки він має недостатню хімічну стабільність та низьке клітинне поглинання. Це призводить до швидкого руйнування хімічної сполуки в організмі та низької біодоступності [52]. Саме тому актуальним є створення та дослідження нових систем для вирішення цієї проблеми.

Наприклад, було досліджено систему наночастинок магнетиту, модифіковану хітозаном, з іммобілізованим гемцитабіном. Використання такого модифікатора привернуло увагу своєю високою біосумісністю, низькою токсичністю та доступністю. По-перше, було встановлено, що ефективність такої системи в 2,6 разів вища, ніж у випадку з неіммобілізованим гемцитабіном. По-друге, визначили, що максимальне вивільнення гемцитабіну відбувається при рН 4.2, а за рН 7.2 є мінімальним. Цей факт повністю задовільняє умови використання даної системи, оскільки у даному випадку рН ракових клітин є кислим, а здорових – близьким до нейтрального. Отже, в реальних умовах більша частина лікарської речовини вивільнятиметься саме в ракових клітинах, і не спричинятиме цитотоксичну дію на здорові клітини на своєму шляху [53].

Більше того, було проведено клінічні дослідження наночастинок активованого вугілля з іммобілізованим гемцитабіном з залученням тварин та пацієнтів з раком підшлункової залози. Дослідження підтвердили, що наночастинок вуглецю здатні адсорбувати велику кількість гемцитабіну, утримувати його на поверхні значний час, та повільно вивільняти лікарську речовину в умовах транспортування лімфатичною системою [54].

Таку ж систему карбонових наночастинок було досліджено з іншою іммобілізованою протираковою лікарською речовиною – доксорубіцином. Підтвердили ефективну адсорбцію доксорубіцину на поверхні наночастинок та стабільність створеної системи. Клінічні дослідження довели нижчу токсичність системи відносно самого препарату, та при цьому не меншу

ефективність його цитотоксичної дії. Встановили, що літальна доза системи майже в два рази менша, ніж літальна доза доксорубіцину [55,56].

Актуальним є проведення досліджень з використанням в якості носіїв наночастинок магнетиту з карбонізованою поверхнею за умов, моделюючих реальні умови людського організму. Показник рН є змінним параметром людського організму, що може значно впливати на адсорбційну рівновагу системи, а також на саму лікарську речовину. Цисплатин за різних рН має властивість до гідролізу та, відповідно, зміни структури [57].

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Обладнання та матеріали

Реактиви:

Дистильована вода.

Хлорид феруму (III) (FeCl_3): х.ч.

Сульфат феруму (II) (FeSO_4): х.ч.

Водний розчин амоніаку (NH_4OH): 25 %, х.ч.

Ізопропілат алюмінію ($(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{Al}$): порошок, х.ч.

Ізопропанол $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$, х.ч.

Алізариновий червоний, х.ч.

Сахароза, порошок х.ч.

Натрію хлорид NaCl , х.ч.

Натрію гідроксид NaOH , Merck

Хлоридна кислота HCl , Titrisol

Цисплатин-ТЕВА: розчин для ін'єкцій цисплатину $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (ТЕВА, Ізраїль)

Обладнання: Ваги електронні; Шейкер орбітальний (LOIP LS-120); Магніт постійний; Вакуумна сушильна шафа (СВ-30); Автоклав; ІЧ-спектрофотометр з перетворювачем Фур'є (Perkin Elmer 1720X); Дифрактометр (ДРОН-4-УМ1); Прилад низькотемпературної десорбції (Sorptometer Kelvin-1042); Мас-спектрометр (MX-7304A); Атомно-абсорбційний спектрофотометр С-115М1-ПК; рН-метр Іономер ЕВ-74.

2.2. Методи та методики

2.2.1. Метод синтезу нанорозмірного магнетиту

Синтез наночастинок магнетиту було проведено методом співосадження за реакцією Елмора. В основі методу спільне осадження солей Fe^{+2} та Fe^{+3} в лужному середовищі амоніаку.

Синтез проводили за анаеробних умов, оскільки кисень повітря здатен окиснювати новоутворений магнетит, що може призвести до погіршення магнітних властивостей після завершення синтезу.

Процес співосадження відбувається у дві стадії: утворення зародків і їхнє зростання. Для отримання монодисперсного магнетиту необхідно шляхом постійного перемішування реагентів запобігти утворенню нових зародків під час зростання вже утворених. Перемішуванням забезпечується відведення новоутворених зародків, що не дає їм агрегувати з новими зародками.

Водний розчин амоніаку використовується в якості середовища осадження для забезпечення м'яких умов синтезу. У більш лужному середовищі більш ймовірне утворення магнетиту іншого складу, що погіршить магнітні властивості частинок.

Методика синтезу наночастинок магнетиту:

1. Для приготування водних розчинів солей $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,05 М) та $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1 М) наважку 25 г $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ розчинили в 1 л дистильованої та відфільтрували за допомогою фільтрувального паперу. Наважку 48 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ розчинили в 1 л дистильованої води та так само відфільтрували.

2. При постійному перемішуванні до розчину FeCl_3 поступово долили розчин FeSO_4 в об'ємах для утворення суміші у стехіометричному співвідношенні катіонів заліза $\text{Fe}^{+2} : \text{Fe}^{+3} = 1 : 2$.

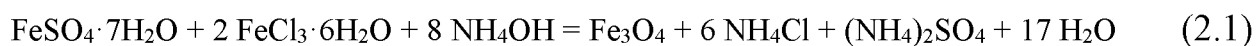
3. Розчин з сумішшю солей перелили в ділильну лійку та встановили у штатив над склянкою з 15%-им розчином амоніаку. Склянку встановили в орбітальний шейкер для забезпечення постійного перемішування реакційної

суміші протягом синтезу. Реакційну суміш залишили на 30 хв до завершення реакції.

4. Новоутворений осад наночастинок магнетиту багаторазово промили дистильованою водою до нейтрального середовища, видаливши залишки амоніаку з розчину та аніони солей заліза з осаду магнетиту. Для цього колоїдні частинки осаджували постійним магнітом, а розчин відділяли декантацією. Відмиття магнетиту визначали за допомогою універсального індикаторного паперу.

5. Після промивання осад сушили в сушільній шафі за температури 45 °C протягом 12 год.

Синтез відбувся за схемою:

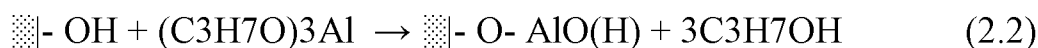


2.2.2. Метод модифікування магнетиту оксидом алюмінію

В попередніх дослідженнях було встановлено, що за умов високої температури карбонізації відбувається окиснення магнетиту, що призводить до втрати магнітних властивостей. Тому для захисту наночастинок від окиснення перед карбонізацією проводили модифікування шляхом нанесення шару оксиду алюмінію.

Синтез покриття на поверхні Fe_3O_4 здійснювали хімічним модифікуванням ізопропілатом алюмінію $(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_3\text{Al}$. В результаті реакції поліконденсації поверхня магнетиту набуває амфотерного характеру за рахунок $\text{Al}-(\text{OH})$ -груп [49]. Для більш повного вкриття поверхні наночастинок магнетиту модифікування проводили двічі.

В результаті реакції поліконденсації на поверхні магнетиту утворюються $\text{Al}-\text{O}(\text{H})$ - групи. Можна припустити, що реакція відбувається за схемою:



Методика модифікування наночастинок магнетиту:

1. До 5 г високодисперсного порошку магнетиту, попередньо висушеного за 120 °C до постійної маси, додали 0,05 л ізопропанолу і перемішували 15 хв. до утворення стійкої суспензії.
2. Далі додали 5,5 г ізопропілату алюмінію $(C_3H_7O)_3Al$ у трикратному надлишку. Кип'ятили при перемішуванні протягом 6 годин і залишили в реакторі на одну добу.
3. Осад промивали ізопропанолом до негативної реакції на Al^{3+} (по 0,1% розчину алізаринового червоного) і висушували на повітрі.
4. Далі для створення другого шару Al_2O_3 на поверхні магнетиту процедуру повторили раз.
5. Для видалення залишків ізопропілових радикалів модифіковані зразки прогрівали в потоці аргону за температури 500 °C протягом 2 год.

2.2.3. Метод карбонізації модифікованого магнетиту

Одержаний наноккомпозит Fe_3O_4/Al_2O_3 модифікували методом карбонізації, що полягає в імпрегнуванні порошку наноккомпозиту карбонвмісною речовиною з подальшим піролізом. В результаті утворюється вуглецевий шар на поверхні, необхідний для іммобілізації лікарської речовини цисплатину для створення системи адресної доставки.

Наноккомпозит імпрегнували водним розчином сахарози за допомогою роторного випаровувача з розрахунку 0,45 г сахарози на 1 г наноккомпозиту Fe_3O_4/Al_2O_3 . Карбонізацію здійснювали в печі з програмованим нагріванням в середовищі аргону за 500 °C протягом 2 годин. Швидкість нагрівання складала 10 °C /хв.

2.2.4. Метод ІЧ-спектрофотометрії з перетворювачем Фур'є.

Для вивчення поверхні зразків нанорозмірного магнетиту до і після термолізу використовували метод інфрачервоної спектроскопії на

ІЧ-спектрофотометрі з перетворювачем Фур'є в діапазоні частот $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. Даний метод дає можливість фіксувати валентні та деформаційні коливання, характерні для хімічних зв'язків та функціональних груп.

На відміну від звичайних диспергуючих ІЧ-спектрофотометрів, ІЧ-спектрофотометр з Фур'є-перетворювачем має більшу точність, дає можливість аналізу твердих зразків, а також пришвидшує аналіз. Для аналізу твердих зразків стандартною є пробопідготовка шляхом перетиранням зразків з бромідом калію, що є невидимим в області ІЧ, з подальшим спресуванням у таблетки.

Методика аналізу:

1. Зразки порошків магнетиту та досліджуваного наноманетиту після усіх стадій модифікування перетерли з KBr.
2. Тверді суміші, обережно перетерті до однорідного монодисперсного стану спресували у таблетки за допомогою спеціального таблетпресу, поміщали у комірку ІЧ-спектрофотометра.
3. На приладі за допомогою програмного забезпечення фіксували спектральну залежність поглинання ІЧ-коливань від хвильового числа.

2.2.5. Метод рентгенофазового аналізу.

Для вивчення структури синтезованих наноконпозитів проводили рентгенофазовий аналіз зразків нанорозмірного магнетиту до і після термолізу. В основі методу рентгенофазового аналізу отримання та аналіз дифракційної картини, що виникає в результаті дифракції рентгенівських променів, розсіяних кристалічною ґраткою зразків.

Методика: дифрактограми зразків реєстрували на дифрактометрі з геометрією зйомки по Бреггу-Брентано у випроміненні $\text{Co K}\alpha$ лінії аноду.

2.2.6. Метод температурно-програмованої десорбційної мас-спектрометрії.

Підтвердження повноти перетворення сахарози здійснювали методом температурно-програмованої десорбційної мас-спектрометрії з йонізацією електронним ударом. Метод дає можливість ідентифікувати продукти піролізу зразків та їхньої поверхні.

Методика аналізу [58,59]:

1. Аналізований зразок модифікованого магнетиту поміщували на дно кварцово-молібденової ампули, попередньо відкачаної до тиску $\sim 5 \cdot 10^{-5}$ Па.
2. Зразок нагрівався до температури 750 °C із запрограмованою швидкістю нагріву 0,17 °C/с.
3. Продукти нагрівання надходили в іонізаційну камеру мас-спектрометра. На приладі за допомогою програмного забезпечення фіксували мас-спектри в діапазоні 1-210 а.о.м.

2.2.7. Метод трансмісійної електронної мікроскопії.

Середній розмір наночастинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$ та розподіл за розміром визначали методом трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ).

Суть методу полягає у спрямованому пропусканні пучка електронів через тверді зразки у вакуумі та фіксації залишкового пучка випромінювання, що пройшов через зразок. За допомогою програмного забезпечення зафіксоване випромінювання інтерпретується у вигляді чорно-білого зображення.

Трансмісійний електронний мікроскоп дає можливість отримати зображення об'єкта за допомогою електронного променя. Просвічування зразків дає змогу отримати розширення до 0,08 нм.

2.2.8. Метод низькотемпературної десорбції азоту.

Питому поверхню зразків наномagnetиту та карбонізованого magnetиту досліджували методом низькотемпературної десорбції азоту на приладі. Даний метод полягає у визначенні питомої поверхні пористої речовини аналізом ізотерм десорбції азоту, одержаних за допомогою приладу.

Методика: в прилад ставили кювету з попередньо зваженими зразками. Прилад було запрограмовано на проведення попередньої дегазації нагріванням зразків у вакуумі. Далі прилад фіксував по зміні маси значення величини адсорбції залежно від відносного тиску та розраховував ізотерми адсорбції та питому площу у $\text{м}^2/\text{г}$ твердої речовини, а також загальний об'єм пор зразків та об'єм мікропор.

2.2.9. Метод визначення кислотно-основного характеру поверхні.

До 0,1 г досліджуваних зразків заливали по розчинами електроліту 0,15 М розчин NaCl різної кислотності pH_0 від 4 до 10, що встановлювали додаванням 0,1 М розчинів NaOH та HCl з інтервалом в 1 одиницю pH.

Суспензії перемішували впродовж двох годин до встановлення гідролітичної рівноваги. Розчини відділяли декантацією на постійному магніті, та вимірювали значення pH. З отриманих даних визначали зміну pH відносно початкових значень.

2.2.10. Метод атомно-абсорбційної спектrophотометрії.

Для дослідження адсорбції цисплатину було обрано метод атомно-абсорбційної спектrophотометрії з атомізацією у полум'ї для визначення концентрації цисплатину у розчинах.

Суть методу полягає в атомізації аналіту за температури горіння ацетиленово-повітряної суміші та детекції поглинання атомами випромінення за певної довжини хвилі.

Кількісне визначення цисплатину в розчинах визначали по концентрації йонів Pt^{2+} методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Готували серію калібровочних розчинів з концентраціями платини 25; 50 та 75 мг/л шляхом розведення стандартного розчину платини. Серію розчинів послідовно розприскували перед кожним визначенням концентрації у випробуваних розчинах при вивченні адсорбції цисплатину.

Розчини розбризкувались в полум'ї суміші ацетилену-повітря. Попередньо відкалібрований прилад детектував атоми платини спектрофотометрично за довжини хвилі 265,9 нм.

2.2.11. Методика дослідження залежності адсорбції цисплатину від рН.

Наважки зразків нанокompозиту поміщали у розчини електроліту NaCl з різними значеннями рН та додавали розчин цисплатину. Суміш ретельно перемішували до повного встановлення рівноваги.

Після встановлення рівноваги розчини відділяли декантацією та вимірювали концентрації цисплатину. Порівнюючи отримані результати зі значенням початкової концентрації, визначали ступінь вилучення цисплатину та залежність ступеня вилучення від рН.

2.2.12. Методика дослідження кінетики адсорбції цисплатину.

Кінетику адсорбції цисплатину вивчали в статичних умовах, при температурі 22-25°C. До семи зразків композиту наважкою 30 мг додавали по 5 мл вихідного розчину цисплатину. Для створення постійної іонної сили додавали 0,9% розчин хлориду натрію.

Усі суміші постійно перемішували за однакових умов. Концентрацію цисплатину, що не адсорбувався з розчину, визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії в кожній пробі з різними інтервалами часу: 15; 30; 45; 60; 90; 120 та 180 хв.

2.2.13. Методика одержання і дослідження ізотерм адсорбції

Для отримання ізотерм адсорбції використовували розчини цисплатину зі змінними початковими концентраціями при постійному значенні рН, температури та наважки адсорбента. Перед змішуванням розчинів з цисплатином в них визначали точну концентрацію.

Після витримання суспензій протягом 180 хв. тверду фазу відокремлювали постійним магнітом. В рівноважних розчинах визначали концентрації цисплатину методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

2.2.14. Методика дослідження кінетики десорбції цисплатину.

Десорбцію цисплатину вивчали в статичних умовах, при температурі 22-25°C. Приготували чотирнадцять зразків нанокompозиту з іммобілізованим цисплатином за однакових умов шляхом заливання 30 мг композиту 5 мл розчину цисплатину та додавання 0,9% розчину хлориду натрію. Серію розчинів струшували до встановлення адсорбційної рівноваги 180 хв. Надосадовий розчин відділяли декантацією на постійному магніті та відмивали від залишків цисплатину розчином хлориду натрію.

Отримані таким чином зразки заливали 0,9% розчином хлориду натрію, з доведеним рН: сім зразків рН= 5 та сім зразків рН=7,4. Усі суміші постійно перемішували за однакових умов. Концентрацію десорбованого цисплатину визначали в кожній пробі з різними інтервалами часу: 15; 30; 45; 60; 90; 120 та 180 хв.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1. Результати ІЧ-Фур'є-спектрофотометричного вивчення

Для підтвердження утворення карбонового покриття на поверхні наночастинок магнетиту проводили ІЧ-спектральне дослідження вихідних та модифікованих зразків (рис. 3.1).

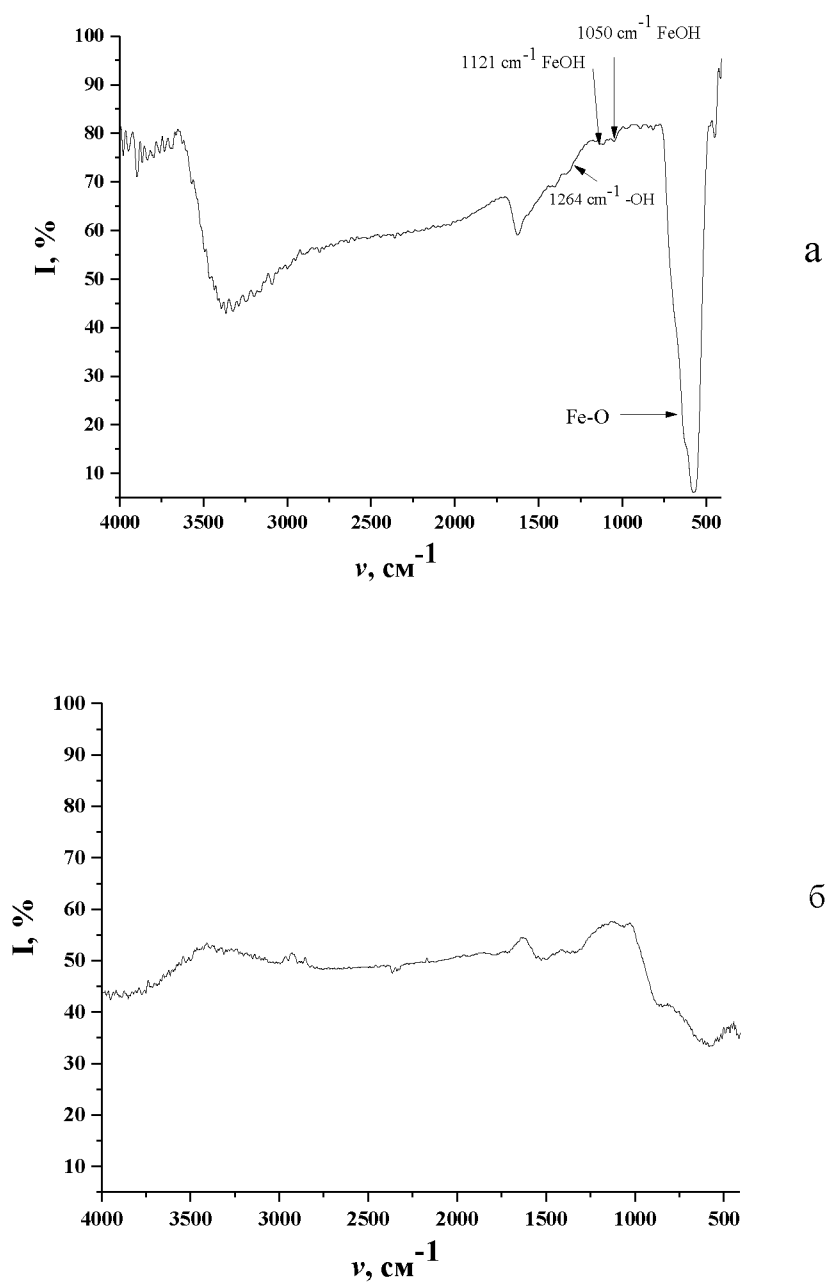


Рис. 3.1. ІЧ-Фур'є-спектри зразків нанорозмірного магнетиту Fe_3O_4 (а) та нанокомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$ (б)

Одержаний ІЧ-спектр зразків магнетиту (рис. 3.1, а) містить високоінтенсивну зону поглинання $400\text{-}640\text{ см}^{-1}$, що є характерною для кристалічної структури магнетиту, а саме зв'язків Fe-O.

Смуги поглинання 1050 та 1121 см^{-1} віднесли до деформаційних коливань груп Fe-OH, смугу поглинання 1655 см^{-1} – до деформаційних коливань поверхневих молекул води.

Зона поглинання $2800\text{-}3500\text{ см}^{-1}$ є характерною для коливань гідроксильних груп поверхні магнетиту та водневих зв'язків.

Як видно з ІЧ-спектру модифікованих зразків, смуги поглинання в усіх характерних зонах, що містить спектр магнетиту, мають значно меншу інтенсивність. Це вказує на значне зменшення вмісту на поверхні функціональних груп, характерних для магнетиту. Тому можна припустити, що покриття наночастинок шарами модифікаторів вресіт відбулось.

3.2. Результати рентгенофазового дослідження

Далі для того, щоб з'ясувати, чи ефективним є покриття магнетиту подвійним шаром та чи захищає його від окиснення, що призводить до втрати магнітних властивостей, було проведено рентгенофазовий аналіз нанокмползиту після усіх етапів модифікування. Рефлекси отриманої дифрактограми порівнювали з дифрактограмою вихідного магнетиту.

Високотемпературна обробка незахищеного магнетиту за умов $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ призводить до утворення фази маггеміту $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Тож було необхідно з'ясувати, чи не відбувається те саме з наночастинками, вкритими подвійним шаром оксиду алюмінію. На основі результаті цього дослідження можна робити припущення про збереження магнітних властивостей, достатніх для їхнього вискористання у якості носія наносистеми доставки лікарських засобів.

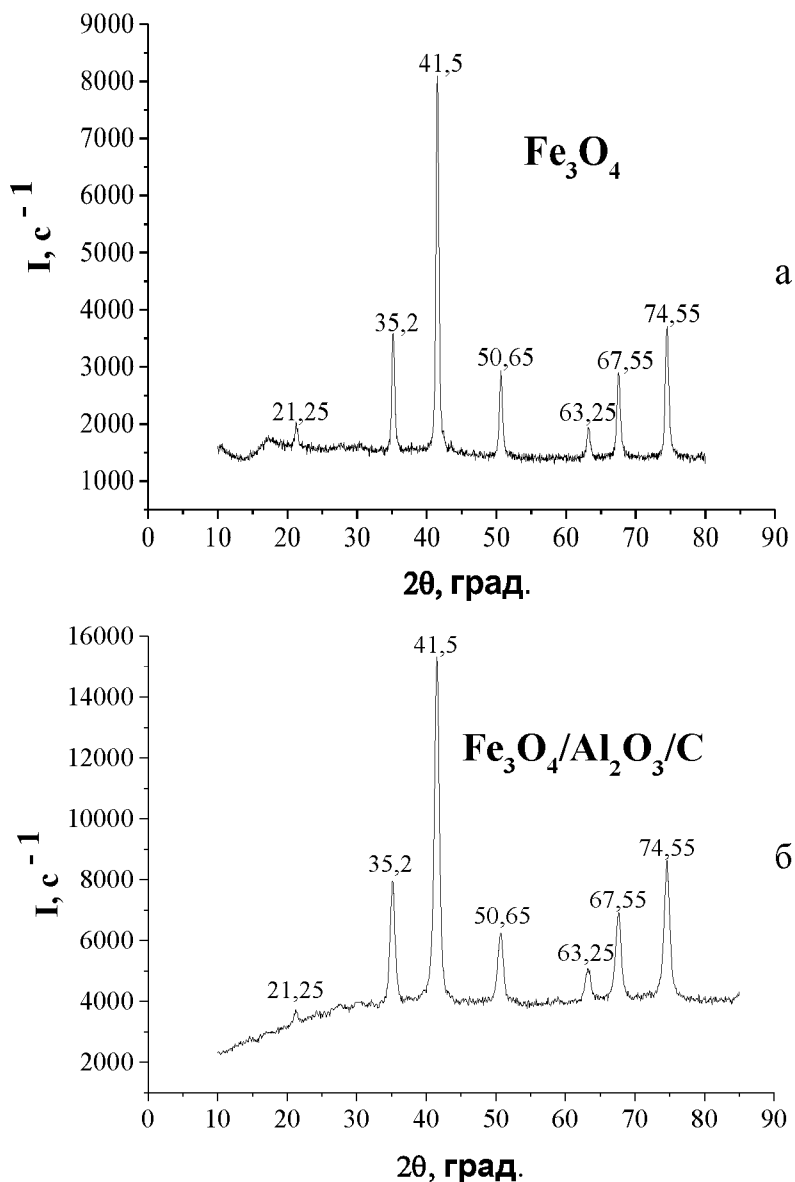


Рис. 3.2. Дифрактограми вихідного магнетиту (а) та модифікованого магнетиту з карбонізованою поверхнею (б)

З отриманих дифрактограм видно, що рефлекси дифрактограм вихідного магнетиту та модифікованого нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$ повністю співпадають, а також відсутні інші рефлекси. Це свідчить про повне збереження структури магнетиту. Оскільки окиснення магнетиту не відбувається, а структура повністю зберігається, захист поверхні є достатньо ефективним, а магнітні властивості зберігаються на всіх етапах модифікування.

3.3. Результати дослідження складу карбонового покриття

Карбонове покриття наночастинок не має містити продукти неповного проходження реакції піролізу сахарози, оскільки домішки можуть бути потенційно шкідливими як для людини, так і для властивостей носіїв підтвердили, що поверхня містить тільки вуглець.

Дослідження карбонового шару поверхні зразків нанокompозиту проводили методом температурно-програмованої десорбційної мас-спектрометрії з йонізацією електронним ударом.

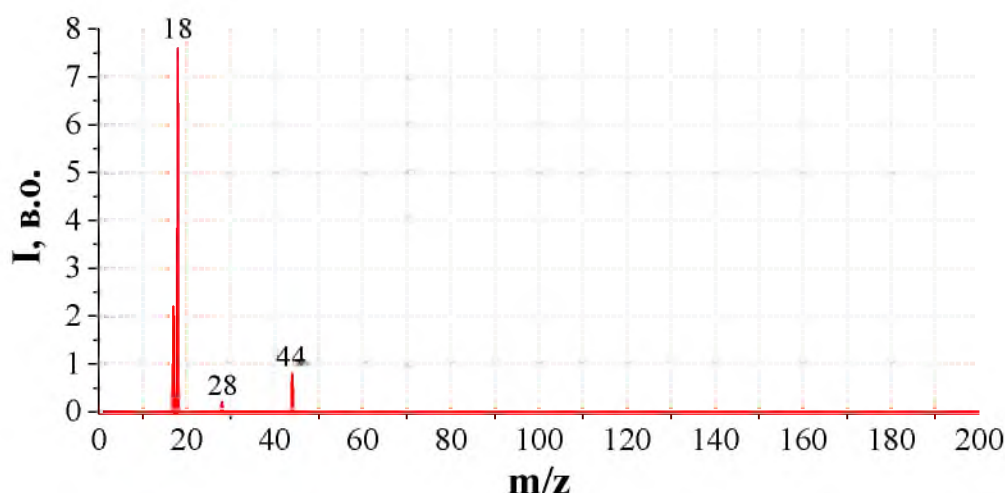


Рис. 3.3. Мас-спектр, одержаний за піролізу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$

Як видно з мас-спектру (рис. 3.3), що містить тільки фрагменти з відносними масами 18, 28 та 44 а.о.м., що відносяться до продуктів горіння вуглецю CO та CO_2 , а також води, єдиним продуктом піролізу є вуглець.

3.4. Результати дослідження розмірів наночастинок

Дослідження розмірів наночастинок Fe_3O_4 та НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$, проводили методом трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ).

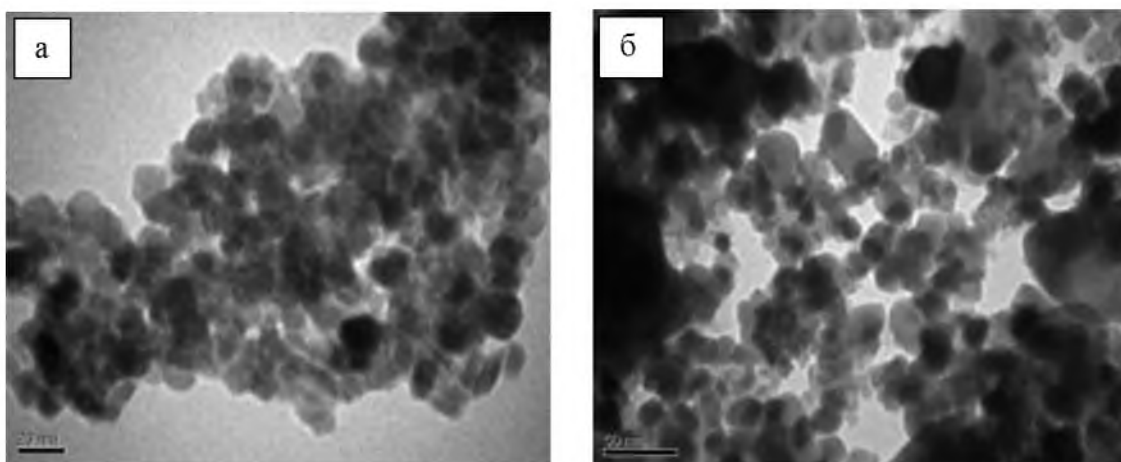


Рис. 3.4. ТЕМ-зображення Fe₃O₄ (а); Fe₃O₄/Al₂O₃/C (б)

Як видно з отриманих ТЕМ-зображень (рис. 3.4), форма наночастинок магнетиту та нанокompозиту після модифікування є подібною.

Статистичною обробкою ТЕМ-зображень встановлено середній розмір наноструктур: Fe₃O₄ – 10,5 нм, Fe₃O₄/Al₂O₃/C – 15,5 нм. Розміри наночастинок після проведення модифікування збільшуються незначно та повністю відповідають вимогам для застосування наночастинок в медико-біологічних цілях. Середні розподіли за розміром наведено на рис. 3.5 (а,б).

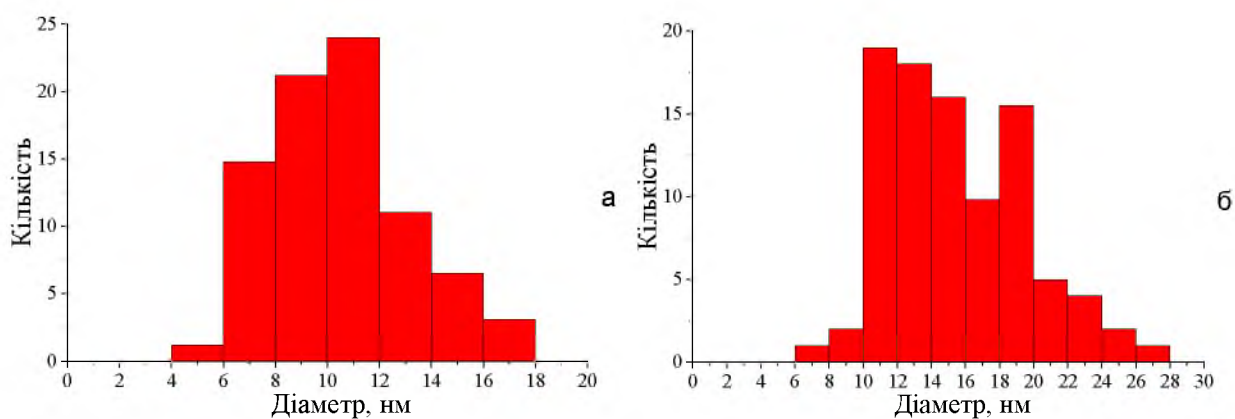


Рис. 3.5. Розподіл за розміром наночастинок Fe₃O₄ (а) та нанокompозиту Fe₃O₄/Al₂O₃/C (б)

3.5. Результати дослідження пористості наноструктур

Пористість нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$ досліджували методом низькотемпературної десорбції азоту на кожному етапі синтезу. Карбонізація немодифікованих наночастинок магнетиту може зменшувати пористість.

Таблиця 3.1. Пористість наноструктур магнетиту на різних етапах синтезу цільового композиту

Наноструктура	$S_{\text{пит.}}, \text{ м}^2/\text{г}$	$V_{\text{пор заг.}}, \text{ мм}^3/\text{г}$	$V_{\text{мікропор}}, \text{ мм}^3/\text{г}$
Fe_3O_4	113,19	313,24	1,16
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	104,25	277,10	0,91
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$	160,44	248,52	19,27

З результатів дослідження пористості наноструктур, представлених у таблиці 3.1, видно, що модифікування наночастинок магнетиту оксидом алюмінію призводить до зменшення питомої поверхні наночастинок, але після карбонізації питома поверхня збільшилась за рахунок мікропор.

3.6. Результати дослідження кислотно-основних властивостей

Дослідження кислотно-основних властивостей поверхні нанокompозиту показали, що ізоіонна точка поверхні нанокompозиту відповідає значенню $\text{pH}=7,2$ (рис. 3.6). Як видно з рис.3.6, за значень pH , менших за pH ізоіонної точки поверхня набуває негативного заряду. За значень вище ізоіонної точки поверхня набуває позитивного заряду.

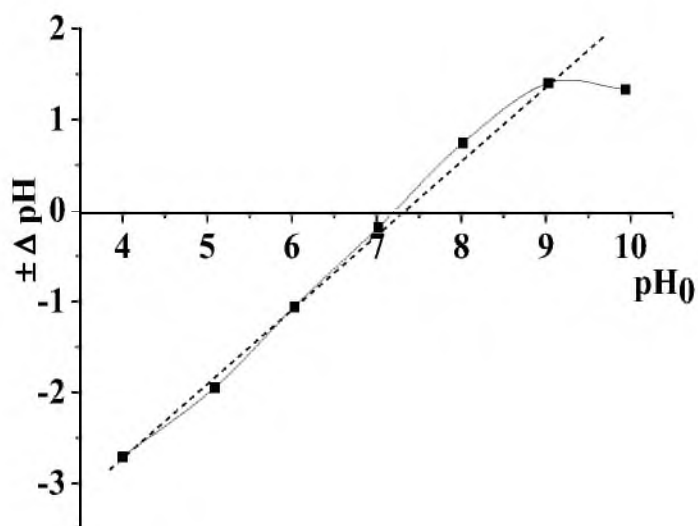


Рис. 3.6. Залежність зміни рН від початкового значення pH_0

З отриманих даних дослідження кислотно-основних властивостей поверхні нанокompозиту було розраховано залежність часток поверхневих груп від рН (рис. 3.7).

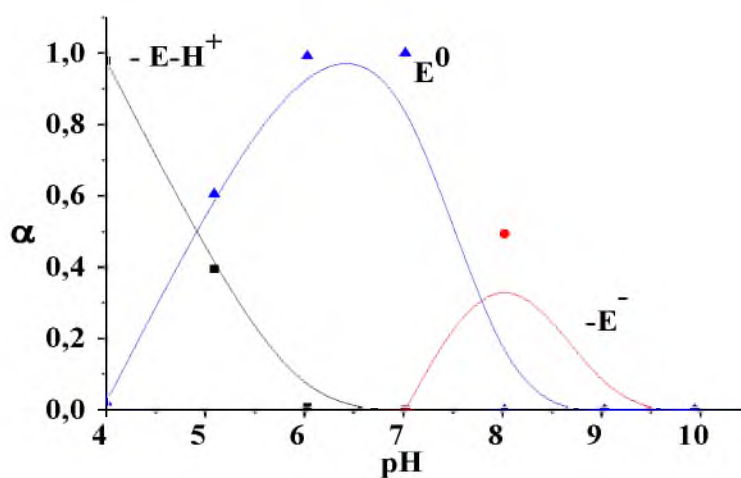


Рис. 3.7. Залежність вмісту поверхневих груп від значення рН

3.7. Результати вивчення адсорбції цисплатину на поверхні $Fe_3O_4/Al_2O_3/C$

На кривій залежності адсорбції цисплатину (рис. 3.8) можна зауважити, що збільшення чи зменшення рН від ізоіонної точки збільшує ступінь вилучення.

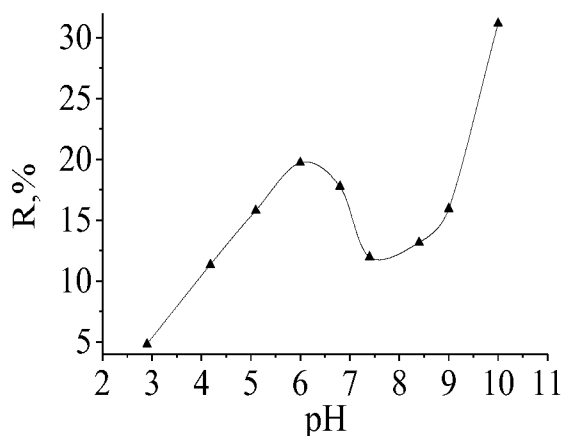


Рис. 3.8. Залежність адсорбції цисплатину від рН середовища

Для вивчення природи адсорбції цисплатину провели дослідження адсорбції в кінетичних умовах та провели статистичну обробку даних.

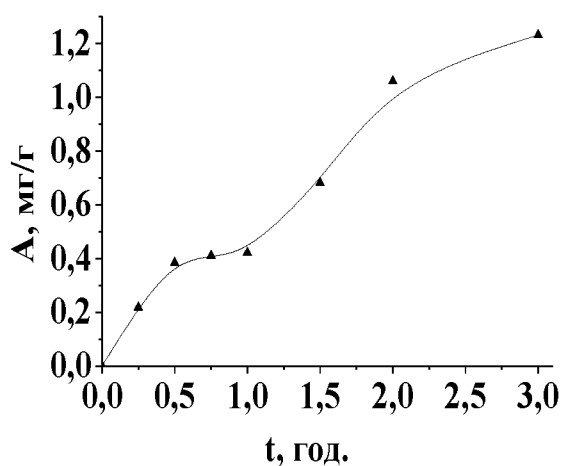


Рис. 3.9. Кінетична крива адсорбції цисплатину нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$

Одержана кінетична залежність адсорбції цисплатину, представлена на рис. 3.9, була опрацьована з точки зору дифузійних та хемосорбційних кінетичних моделей (рис. 3.10, а-д).

Обидві кінетичні криві хемосорбційних моделей (псевдопершого та псевдодругого порядків) мають дуже низький коефіцієнт кореляції, що дає можливість припустити, що хемосорбція цисплатину на поверхні нанокompозиту незначна або відсутня.

Найбільше значення коефіцієнту кореляції було отримано під час статистичної обробки даних кінетики адсорбції цисплатину у координатах моделі кінетики першого порядку.

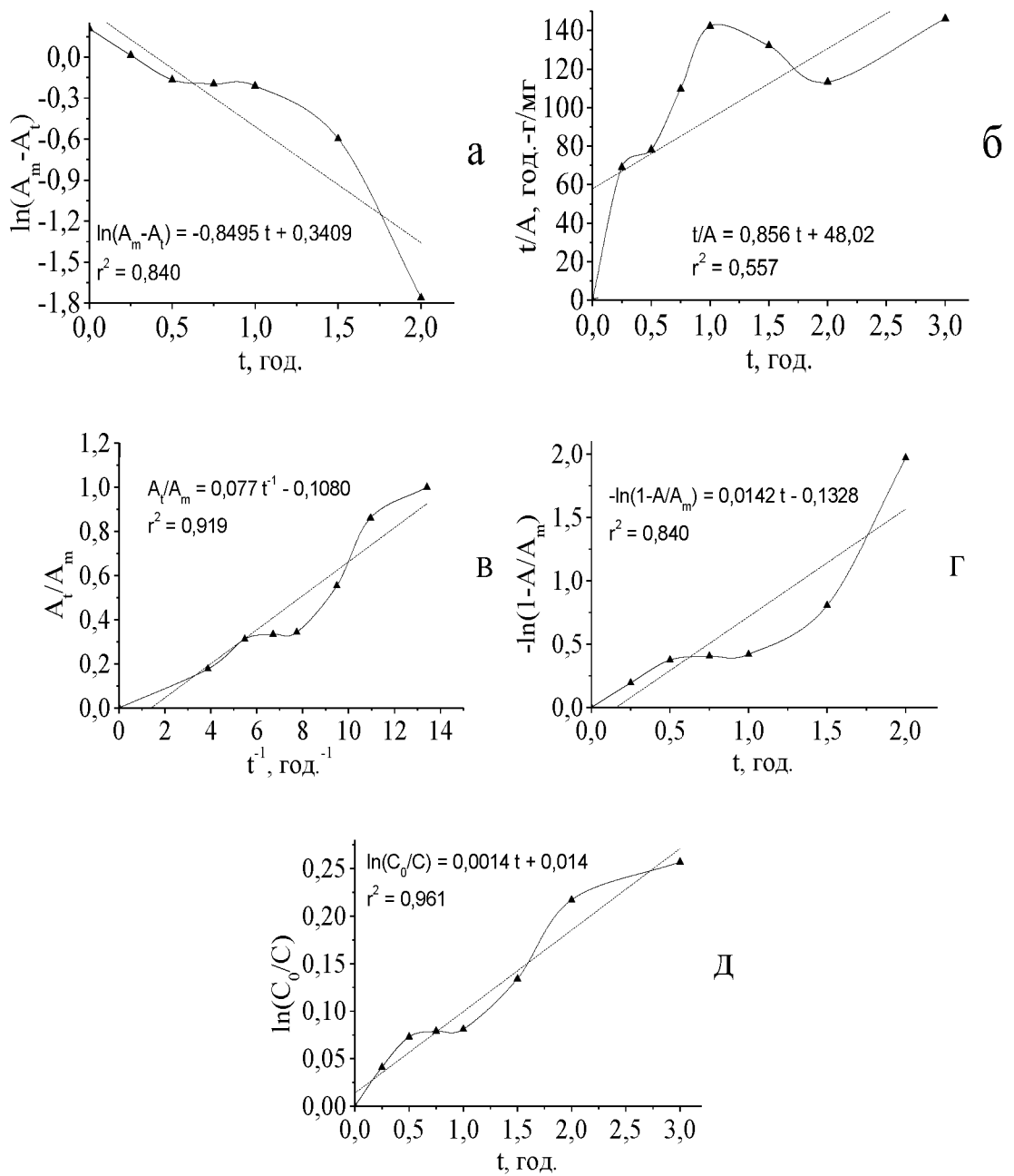


Рис. 3.10. Лінеаризовані кінетичні криві адсорбції цисплатину в координатах моделей: а) псевдопершого порядку Лагергрена; б) псевдодругого порядку Хо-Маккея; в) внутрішньодифузійної Вебера-Морріса; г) зовнішньодифузійної Бойда; д) першого порядку

Після дослідження кінетики адсорбції провели дослідження в статичних умовах. Отримані дані дослідження представили у вигляді ізотерми адсорбції (рис. 3.11).

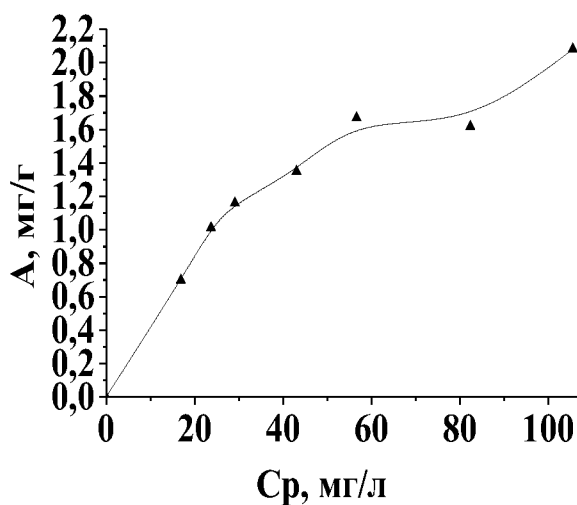


Рис. 3.11. Ізотерма адсорбції цисплатину на поверхні нанокompозиту

Для з'ясування механізму адсорбції було проведено статистичну обробку даних ізотерми адсорбції (рис. 3.11) шляхом лінеаризації в координатах моделей: мономолекулярної адсорбції Ленгмюра, Фрейндліха, полімолекулярної адсорбції БЕТ та Дубініна-Радушкевича (рис. 3.12, а-г).

Ізотерми адсорбції, лінеаризовані в координатах моделей Ленгмюра, Фрейндліха та БЕТ мають низькі коефіцієнти кореляції, на відміну від моделі Дубініна-Радушкевича.

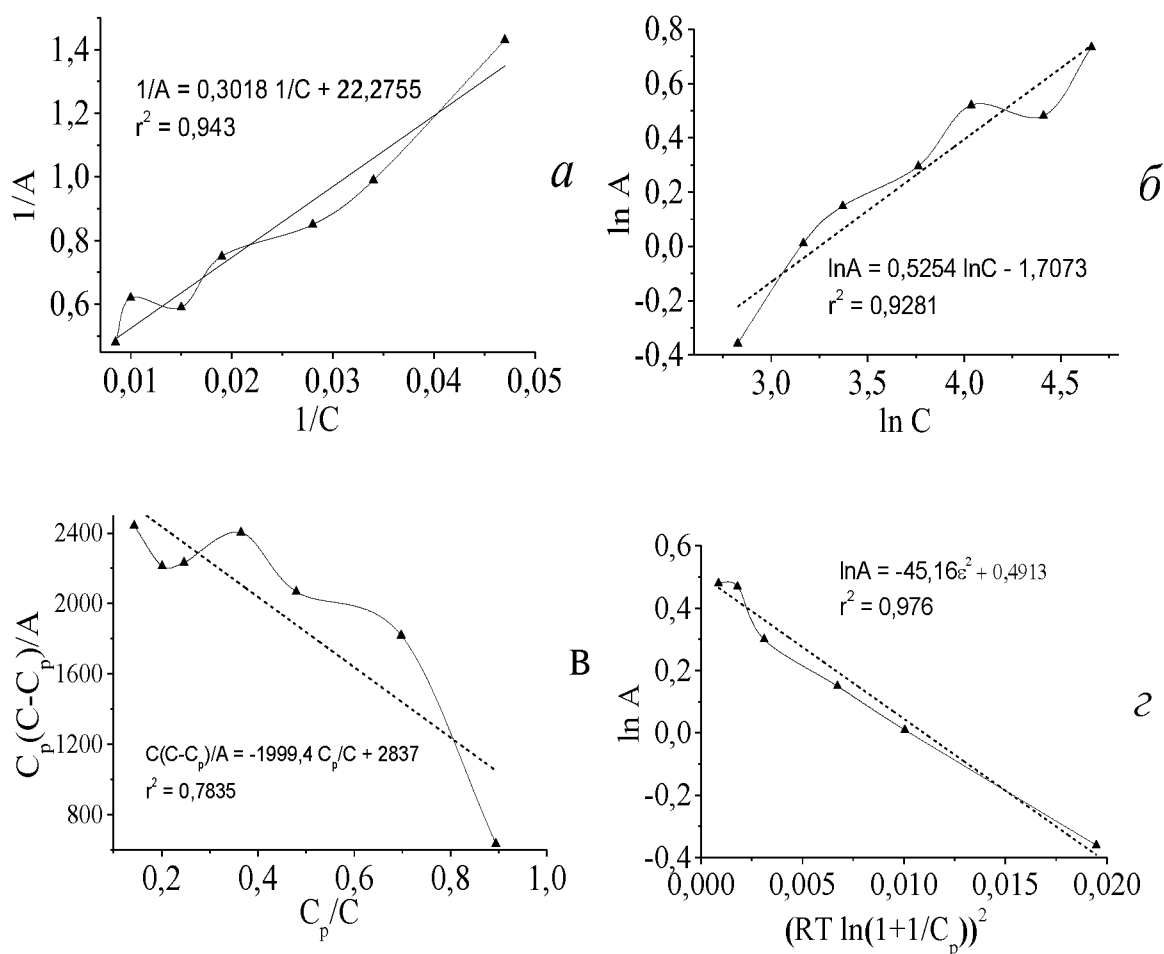


Рис. 3.12. Лінеаризовані ізоТЕРМИ адсорбції цисплатину в координатах моделей: а) Ленгмюра; б) Фрейндліха; в) БЕТ; г) Дубініна-Радущкевича

Відповідно до моделі Дубініна-Радущкевича, що є застосовною за результатами статистичної обробки даних отриманих вимірювань, адсорбція цисплатину на поверхні нанокompозиту підтверджує об'ємне заповнення мікропор нанокompозиту.

3.8. Результати вивчення десорбції цисплатину на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}$

Далі провели дослідження кінетики десорбції цисплатину за різних умов кислотності середовища. Для досліджень обрали два значення рН: 7,4 – середнє значення для людської крові, та рН 5 – робоче значення для традиційного використання розчину цисплатину,

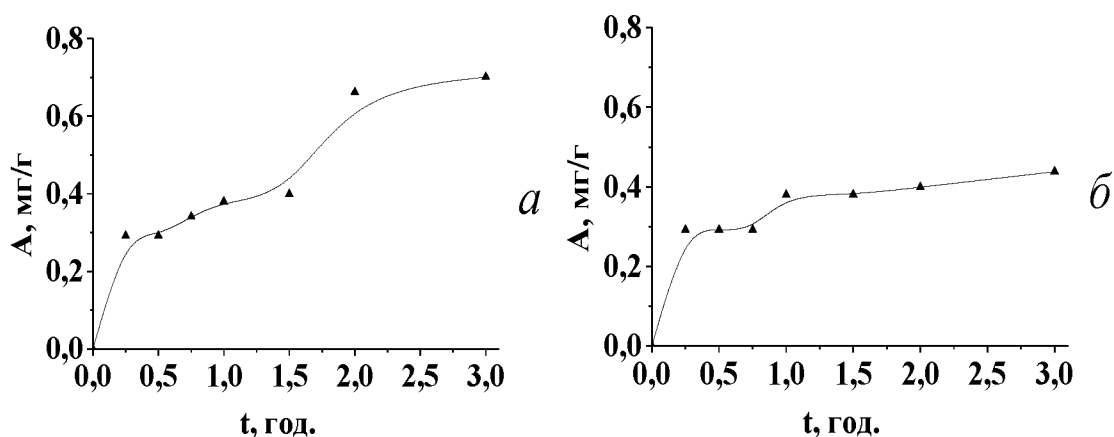


Рис. 3.13. Кінетичні криві десорбції цисплатину при рН=5 (а) та при рН=7,4 (б)

Результати показали, що за рН=7,4 десорбується вдвічі менше цисплатину, ніж за рН=5. В обох випадках в перші хвилини відбувається близько 40-50% десорбції цисплатину, на повну ж десорбцію йде не менше години у випадку рН=7,4 та не менше 3 годин у випадку рН=5. Це може бути використано для створення та вивчення системи пролонгованої дії.

Результати дослідження є перспективними для подальшого вивчення створеної наносистеми доставки протиракової речовини цисплатину і можуть бути використані для визначення напівлетальної дози лікарського препарату ЛД₅₀.

ВИСНОВКИ

1. Показано, оптимальними умовами синтезу, стабілізації і модифікації поверхні синтезованих наночастинок магнетиту є: співосадження солей заліза у молярному співвідношенні 1:2 та карбонізація шляхом імпрегнації водним розчином сахарози з подальшим піролізом при 500°C протягом 2 годин.
2. Підтверджено методами ІЧ-Фур'є-спектроскопії, рентгенофазового аналізу та температурно-програмованої десорбційної мас-спектроскопії, що відбулась повна модифікація зразку карбоном зі збереженням магнітних властивостей.
3. Показано методом трансмісійної електронної мікроскопії, що середній розмір частинок нанокompозиту становить 15,5 нм і відповідає вимогам для використання у медико-біологічних цілях.
4. Показано, що загальна пористість збільшується в 1,4 рази відносно магнетиту, в тому числі за рахунок мікропор.
5. Підтверджено відповідність адсорбції моделі адсорбції Дубініна-Радушкевича, що підтверджує мікропористу структуру поверхні нанокompозиту.
6. Показано, що десорбція цисплатину при різних рН відбувається однаково та пролонговано першу годину.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hoffman Allan S. The origins and evolution of «controlled» drug delivery systems. / A.S. Hoffman // J. Contr. Release. — 2008. — Vol. 132.
2. Артамонова Н.О. Нанотехнології в медицині та онкології / Н.О. Артамонова, О.В. Масіч, Ю.В. Павліченко. // Укр. радіологічний журнал. — 2010. — № 18. — С. 102-111.
3. Каплун А.П. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун, Л.Б. Шон, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец // Вопр. мед. химии. — 1999. — №1. — С. 25–28.
4. Горбик П.П. Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии. /П.П. Горбик, В.В. Туров. // К.: Наук. думка. — 2011. — 444 с.
5. Чекман І.С. Наноматеріали і наночастинки: класифікація / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Озейчук О.Ю. // Наук. Вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. — 2009. — № 2. — С.188–201.
6. Львова Л. Нанодоставка: лекарство подано // Фармацевт-практик. — 2013. — № 11.
7. Горбик П. П. Нанокompозити з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування / П. П. Горбик. // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. — 2013. — №2. — С. 323–436.
8. Zhang G. Tensile and tribological behaviours of PEEK/nSiO₂ composites compounded using a ball milling technique / G. Zhang, A. K. Schlarb, S. Tria, O. Elkedim // Compos. Sci. Technol. — 2008. — 68. — P. 3073–3080.
9. Tadayyon G. Effect of both nano-size alumina particles and severe deformation on polyethylene crystallinity index. / G. Tadayyon, S. M. Zebarjad, S. A. Sajjadi // J. Thermoplast. Compos. Mater. — 2011. — 25. — P. 479–490.
10. Suryanarayana C. Mechanical alloying and milling / C. Suryanarayana // Prog. Mater. Sci. — 2001. — 46. — P. 1–184.

11. Zhu N. Surface Modification of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles / N. Zhu, H. Ji, P. Yu, J. Niu, M. U. Farooq, M. W. Akram, I. O. Udego, H. Li, X. Niu. // *Nanomaterials*. – 2018. – №8 (810). – P. 1–27.
12. Dadfar S. M. Iron Oxide Nanoparticles: Diagnostic, Therapeutic and Theranostic Applications / S. M. Dadfar, K. Roemhild, N. I. Drude, S. von Stillfried, R. Knüchel, F. Kiessling, T. Lammers. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2019. – P. 1-70.
13. Shouheng S. Size-Controlled Synthesis of Magnetite Nanoparticles / S. Sun, H. Zeng. // *Journal of the American Chemical Society*. – №124. – 2002. – P. 8204-8205.
14. Rockenberg J. A New Nonhydrolytic Single-Precursor Approach to Surfactant-Capped Nanocrystals of Transition Metal Oxides / J. Rockenberger, E.C. Scher, P.A. Alivisatos. // *Journal of the American Chemical Society*. – №121. – 1999. – P. 11595-11596.
15. Woo K. Easy Synthesis and Magnetic Properties of Iron Oxide Nanoparticles / K. Woo, J. Hong, S. Choi, H. Lee, J. Ahn, C.S. Kim, S. W. Lee // *Chemistry of Materials*. - №16. – 2004. – P. 2814-2818.
16. Belaid S. Influence of experimental parameters on iron oxide nanoparticle properties synthesized by thermal decomposition: Size and nuclear magnetic resonance studies / S. Belaid, D. Stanicki, L. Vander Elst, R. N. Muller, S. Laurent. // *Nanotechnology*. – 2018. – №29. – P. 1-30.
17. Ansari S. A. M. K. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Functionalization for Biomedical Applications in the Central Nervous System / S. A. M. K. Ansari, E. Ficiara, F. A. Ruffinatti, I. Stura, M. Argenziano, O. Abollino, R. Cavalli, C. Guiot, F. D'Agata. // *Materials*. – №12 (465). – 2019. – P. 1-24.
18. Junhu Wang. Surfactant effects on the microstructures of Fe₃O₄ nanoparticles synthesized by microemulsion method / Junhu Wang, Jie Yina. // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2013. – №436. – P. 675–683.

19. Rafael Lopez-Moreno. Magnetite nanoparticles biomineralization in the presence of the magnetosome membrane protein MamC: Effect of protein aggregation and protein structure on magnetite formation / Rafael Lopez-Moreno, Antonia Fernández-Vivas. // *Crystal Growth & Design*. – 2017. – P. 1–27.
20. Міщенко В. М. Магніточутливі адсорбенти на основі активованого вугілля: синтез та властивості / В. М. Міщенко, М. Т. Картель, В. А. Луценко, А. Д. Ніколайчук, Н. В. Кусяк, О. М. Кордубан, П. П. Горбик. // *Поверхность*. – 2010. – № 2(17). – С. 276-285.
21. Biehl P. Synthesis, Characterization, and Applications of Magnetic Nanoparticles Featuring Polyzwitterionic Coatings / P. Biehl, M. von der Lühе, S. Dutz, F. Schacher. // *Polymers*. – 2018. – №10(91). – P. 1-28.
22. Wang Y. Hydrothermal and biomineralization synthesis of a dual-modal nanoprobe for targeted near-infrared persistent luminescence and magnetic resonance imaging / Y. Wang, C. X. Yang, X. P. Yan. // *Nanoscale*. – 2017. – №9. – P. 9049–9055.
23. A. L. Petranovska, N. V. Abramov, S. P. Turanska, P. P. Gorbyk, A. N. Kaminskiy, N. V. Kusyak. / *J. Nanostruct. Chem.* – 5. – No. 3. – 2015. – P. 275.
24. N. V. Abramov, S. P. Turanska, A. P. Kusyak, A. L. Petranovska, P. P. Gorbyk, / *J. Nanostruct. Chem.* – 2016. – 6. – No. 3. – P. 223.
25. Lassoued A. Control of the shape and size of iron oxide (α -Fe₂O₃) nanoparticles synthesized through the chemical precipitation method / A. Lassoued, B. Dkhil, A. Gadri, S. Ammar. // *Results in Physics*. – 2017. – №7. – P. 3007–3015.
26. Kandori K. Effects of anions on the morphology and structure of hematite particles produced from forced hydrolysis of Fe(NO₃)₃–HNO₃ / K. Kandori, S. Ohnishi, M. Fukusumi, Y. Morisada. // *Colloids and Surfaces*. – 2008. - №331. – P. 232–238.

27. Nyiro-Kosa I. Novel methods for the synthesis of magnetite nanoparticles with special morphologies and textured assemblages / I. Nyiro-Kosa, A. Recnik, M. Posfai. // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2012. – №14. – P. 1150–1159.
28. Ming M. Facile synthesis of ultrathin magnetic iron oxide nanoplates by Schikorr reaction / M. Ming, Z. Yu, G. Zhirui, G. Ning. // *Nanoscale Research Letters*. – 2013. – №8. – P. 16–22.
29. Ibrahim A. Some wet routes for synthesis of hematite nanostructures / A. Ibrahim, A. B. Abubakar. // *African Journal of Pure and Applied Chemistry*. – 2013. – №7. – P. 114–121.
30. Maity D. Synthesis of iron oxide nanoparticles under oxidizing environment and their stabilization in aqueous and non-aqueous media / D. Maity, D. Agrawal. // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2007. – №308 (1). – С. 46–55.
31. Селвуд, П. Магнетохимия / П. Селвуд. // М.: Изд-во иностр. лит. – 1958. – 280 с.
32. Wu W. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications / W. Wu, Zh. Wu, T. Yu, C. Jiang, W.-S. Kim. // *Science and Technology of Advanced Materials*. – 2015. – №16. – P. 1-43.
33. Ведерникова І. О. Встановлення умов стабілізації магнітних наночастинок у складі систем магнітокерованого таргетінгу лікарських речовин / І. О. Ведерникова. // *Фармацевтичний часопис*. – 2015. – № 2. – С. 32-35.
34. Tombacz E. Magnetite in aqueous medium: coating its surface and surface coated with it / E. Tombacz, A. Majzik, Z. Horvat, E. Illes. // *Romanian Reports in Physics*. – 2006. – №3. – С. 281–286.
35. Горбик П.П. Синтез та властивості магніточутливих наноструктур із карбонізованою поверхнею. / П.П. Горбик, Н.В. Кусяк, А.Л. Петрановська, О.І. Оранська, М.В. Абрамов, Н.М. Опанашук. // *Хімія, фізика та технологія поверхні*. – 2018. – Т. 9. – № 2. – С. 176-189.

36. Авдеев М. В. Нейтронные исследования феррожидкостей / М.В. Авдеев, В.И. Петренко, А.В. Феоктистов, И.В. Гапон, В.Л. Аксенов Л. Векаш, П. Копчанский. // Укр. Фіз. Журн. – 2015. – Т. 60(№8) – С. 728-736.
37. Семко Л. С. Магнитные жидкости и нанокompозиты на основе Fe_3O_4 / Л. С. Семко, С. В. Хуторной, Н. В. Абрамов та ін.. // Поверхность. – 2011. – №3. – С. 265–274.
38. Song H.-T. Surface Modulation of Magnetic Nanocrystals in the Development of Highly Efficient Magnetic Resonance Probes for Intracellular Labeling / H.-T. Song, J.-S. Choi, Y.-M. Huh, S. Kim, Y.-W. Jun, J.-S. Suh, J. Cheon. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – №127. – P. 9992-9993.
39. Тюделеков Е. А. Сравнительный анализ основных параметров нейтрон-захватной терапии при использовании соединений лития, бора и гадолиния / Е. А. Тюделеков, Н. Н. Видяева, А. В. Родионов, Д. Г. Видяев. // Изотопы: технологии, материалы и применение : материалы IV Международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов. – 2017. – С. 58.
40. Пилипчук Є. В. Гадоліній-борвмісні нанокompозити на основі магнетиту / Є. В. Пилипчук, А. Л. Петрановська, П. П. Горбик, О. М. Кордубан, А. А. Роговцов, Ю. Б. Шевченко. // Металлофіз. новейшие технол. – 2014. – Т. 36 (№6). – С. 767-777.
41. Газалиев Т. Ж. Полимеризация молочной и гликолевой кислот в условиях микроволнового облучения / Т. Ж. Газалиев, Е. И. Сметанина. // XVII Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва. – 2016. – С. 286-287.
42. Ebrahimi E. Novel drug delivery system based on doxorubicin-encapsulated magnetic nanoparticles modified with PLGA-PEG₁₀₀₀ copolymer / E. Ebrahimi, A. Akbarzadeh, E. Abbasi, A. A. Khandaghi, F. Abasalizadeh, S. Davaran. // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2014. – P. 1-8.
43. Петрановская А.Л. Модифицирование поверхности нанокристаллического магнетита изопропилатом алюминия. / А.Л.

- Петрановская, Д.Г. Усов, М.В. Абрамов, Ю.О. Демченко, О.М. Кордубан. // Химия, физика и технология поверхности: Межвед. Сб. Науч. Тр. / Ин-т химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины. – К.: Наукова думка. – 2007. – Вып. 13. – С. 310-321.
44. Туранська С. П. Новітні магніточутливі поліфункціональні нанокompозити: медико-кологічні аспекти застосування / С. П. Туранська, О. М. Камінський, А. П. Кусяк, П. П. Горбик. // XXI Международная научно-практическая конференция – 2013. – С. 287-292.
45. Karaco S. Adsorption of cationic dye from aqueous solution by activated carbon / S. Karaco, A. Gurses, M. Acikyildiz, M. Ejder. // Microporous and Mesoporous Mater. – 2008. – V. 115, №3. – P. 378–382.
46. Wang Y. Coal tar residues-based nanostructured activated carbon/Fe₃O₄ composite electrode materials for supercapacitors / Y. Wang, P. He, X. Zhao, W. Lei, F. Dong. // Journal of Solid State Electrochemistry. – 2013. – №18(3). – P. 665-672.
47. Liang S. Preparation and Characterization of Monodisperse Magnetic Carbon Microspheres with Controllable Shell Thickness and High Water Solubility. / S. Liang, K. Chen, J. Han, B. Wu. // Materials Science and Engineering. – 2019. – 562.
48. Tyurikova I. Fast and Controllable Synthesis of Core–Shell Fe₃O₄–C Nanoparticles by Aerosol CVD. / I.A. Tyurikova, S.E. Alexandrov, K.S. Tyurikov, D.A. Kirilenko, A.B. Speshilova, A.L. Shakhmin. // ACS Omega. – 2020. – 5. – 14. – P. 8146–8150.
49. Han G. Cotton-assisted combustion synthesis of Fe₃O₄/C composites as excellent anode materials for lithium-ion batteries. / G. Han, N. Sheng, C. Zhu, T. Akiyama. // Materials Today Energy. – 2017. – Vol. 5. – P. 187-195.
50. Горбик П. П. Синтез та властивості магніточутливих наноструктур із карбонізованою поверхнею / П. П. Горбик, Н. В. Кусяк, А. Л. Петрановська, О. І. Оранська, М. В. Абрамов, Н. М. Опанащук. // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2018. – Т. 9. – №2. – С. 176-189.

51. Михайлов Г. А. Технология будущего: использование магнитных наночастиц в онкологии / Г. А. Михайлов, О. С. Васильева. // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №3 (131). – С. 18-22.
52. Birhanu G. Nanotechnology for delivery of gemcitabine to treat pancreatic cancer. / G. Birhanu, H. A. Javar, E. Seyedjafari, A. Zandi-Karimi // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 88. – 2017. – P. 635–643.
53. Parsian M. Loading of Gemcitabine on Chitosan Magnetic Nanoparticles increases the anti-cancer efficacy of the drug. / M. Parsian, G. Unsoy, P. Mutlu, S. Yalcın, A. Tezcaner, U. Gunduz. // European Journal of Pharmacology. – 2016. – P. 1-24.
54. Guo F. Gemcitabine Adsorbed onto Carbon Particles Increases Drug Concentrations at the Injection Site and in the Regional Lymph Nodes in an Animal Experiment and a Clinical Study. / F. Guo, X. Mao, J. Wang, F. Luo, Z. Wang. // The Journal of International Medical Research. – 2011. – 39. – P. 2217 – 2227.
55. Huang Y. Carbon nanoparticles suspension injection for the delivery of doxorubicin: Comparable efficacy and reduced toxicity. / Y. Huang, P. Xie, S.-T. Yang, X. Zhang, G. Zeng, Q. Xinb, X.-H. Tangb. // Materials Science & Engineering C. – 2018. – P. 1-31.
56. Zhu J. pH-Controlled Delivery of Doxorubicin to Cancer Cells, Based on Small Mesoporous Carbon Nanospheres. / J. Zhu, L. Liao, X. Bian, J. Kong, P. Yang, B. Liu // Small. – 2012. – P. 1-6.
57. Yotsuyanaga T. Computational consideration of cisplatin hydrolysis and acid dissociation in aqueous media: effect of total drug concentrations / T. Yotsuyanagi, M. Usami, Y. Noda, M. Nagata. // International Journal of Pharmaceutics. – 2002. – 246. – P. 95-104.
58. Kulik T. Catalytic Pyrolysis of Aliphatic Carboxylic Acids into Symmetric Ketones over Ceria-Based Catalysts: Kinetics, Isotope Effect and Mechanism. / T. Kulik, B. Palianytsia, M. Larsson. // Catalysts. – 2020. – 10. – 179. – P. 1-21.

59. Kulyk K. Kinetics of valeric acid ketonization and ketenization in catalytic pyrolysis on nanosized SiO₂, γ -Al₂O₃, CeO₂/SiO₂, Al₂O₃/SiO₂ and TiO₂/SiO₂. / K. Kulyk, B. Palianytsia, J.D. Alexander, L. Azizova, M. Borysenko, M. Kartel, M. Larsson, T. Kulik. // ChemPhysChem. – 2017. – 18. – P. 1943-1955.